

Année 1969 - 1970

Série E - N° 207

THESE
présentée
A LA FACULTE DE PHARMACIE
DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour l'obtention du grade de
DOCTEUR EN PHARMACIE
(Diplôme d'Etat)

par

René MILLISCHER

Titre de la THESE : STRUCTURES ET VOIES NERVEUSES A L'ORIGINE
DE LA PROLONGATION DES POST-DECHARGES
HIPPOCAMPIQUES PAR LA RESERPINE

Soutenue le : 6 juillet 1970

JURY : MM. VALETTE Président
ROSSIGNOL)
BOULU) Examineurs
LECHAT Invité

pour l'obtention du grade de
DOCTEUR EN PHARMACIE
(Diplôme à l'Etat)

par

Titre de la THESE : STRUCTURES ET VOIES NERVEUSES A L'ORIGINE
DE LA PROLONGATION DES POST-DECHARGES
HIPPOCAMPIQUES PAR LA RESERPINE

Soutenue le : 6 juillet 1970

JURY :	MM.	VALETTE	Président
		ROSSIGNOL)	Examineurs
		BOULU)	
		LECHAT	

THÈSE

présentée

À LA FACULTÉ DE PHARMACIE
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour l'obtention du grade de
DOCTEUR EN PHARMACIE
(Diplôme d'État)



par

René MILLISCHER

Titre de la thèse : STRUCTURES ET VOIES NERVEUSES A L'ORIGINE
DE LA PROLONGATION DES POST-CHARGES
HYPOTAMPIQUES PAR LA KÉRÉLINE

Soutenance le : 6 juillet 1970

JURY :

MM.

VALETTE

Président

ROSENKOPF

Examinateurs

BOULU

Examinateurs

LECHAT

Invité



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551508_0010

STRUCTURES ET VOIES NERVEUSES A L'ORIGINE DE LA PROLONGATION DES POST-DECHARGES HIPPOCAMPIQUES PAR LA RESERPINE.

M. THIRIAUX J.V.	Attaché d'Administration Universitaire
M. STANDELL L.	Attaché d'Administration Universitaire
Mme BOUVERASSE M.L.	Attachée d'Administration Universitaire
M. JAHN	Attaché d'Administration Universitaire
Mme BOU A.M.	Attachée d'Administration Universitaire
Mlle FRISOL E.	Attachée d'Administration Universitaire

IMPRIMERIE BOUVERASSE

PERSONNEL DE LA FACULTE
DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

M. MALANGEAU P.		DOYEN
M. GUILLOT M.	O +	Assesseur
M. DELAVEAU P.		Assesseur
M. RODINEAU L.	+	Secrétaire Général
Mme FERRARI S.		Attaché Principal d'Adminis- tration Universitaire Adjointe au Secrétaire Général
M. BRENN A.		Attaché Principal d'Intendance Universitaire
M. TRICAN J.N.		Attaché Principal d'Adminis- tration Universitaire
M. JEANDEL L.		Attaché d'Administration Universitaire
Mme ESPINASSE M.L.		Attaché d'Administration Universitaire
M. JACOB	+	Attaché d'Administration Universitaire
Mme MUR A.M.		Attaché d'Administration Universitaire
Melle FRIZOL E.		Attaché d'Administration Universitaire

DOYEN HONORAIRE

M. VALETTE Guillaume O +

DO NOT REPRODUCE

[Faint mirrored bleed-through from reverse side]

PROFESSEURS HONORAIRES

M. LAUNOY L.		O +
M. FLEURY P.		O +
M. PICON M.		O +

PROFESSEURS

M. JANOT M.M.	O +	MEMBRE de l'Institut ..	Pharmacie Galénique (T)
M. VALETTE G.	O +		Pharmacodynamie (T)
M. PARIS R.	O +		Matière Médicale (T)
M. GUILLOT M.	O +		Physique (T)
M. GAUTIER J.A.	O +		Chimie Organique (T)
Melle LAMBIN S.	+		Microbiologie (T)
M. RAOUL Y.	+		Physiologie (T)
M. COURTOIS J.	+		Chimie Biologique (T)
M. DOMANGE L.	O +		Chimie Générale et Minérale (T)
M. TRUHAUT R.	O +	Membre de l'Institut	Toxicologie & Hygiène Industrielle (T)
M. MORETTE A.	+		Hydrologie (T)
M. CAVIER R.	+		Parasitologie (T)
M. QUEVAUVILLER A.	+		Hygiène et Education Sanitaire (T)
M. MOREAU R.	+		Pharmacie Chimique (T)
M. GERMAN A.			Microbiologie (T)
M. PIETTE M.	+		Hématologie (T)
M. MALANGEAU P.			Chimie Analytique (T)

M. GIRARD M.	+.....	Biochimie Appliquée (T)
M. DILLEMANN G.		Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie (T)
M. DEYSSON G.	+	Botanique (T)
M. FLAHAUT J.		Minéralogie (T)
M. RENAULT J.		Chimie Organique (T)
M. LE HIR A.		Pharmacie Galénique (T)
M. BOUDENE C.		Toxicologie et Hygiène Industrielle (T)
M. LARUELLE P.		Physique (T)
M. ROSSIGNOL P.		Pharmacodynamie (T)
M. MANGEOT A.		Pharmacie Galénique Industrielle (T)
M. DELAVEAU P.		Séméiologie & Pathologie Générale (T)
M. COHEN Y.		Pharmacodynamie (T)
M. RENAULT H.		Physique
M. BOURDON R.		Chimie Analytique
M. REYNAUD P.		Pharmacie Chimique
M. LE MOAN R.		Toxicologie
M. POISSON J.		Pharmacie Galénique
M. MICHEL R.		Endocrinologie (T)
M. LECLERC M.		Hématologie
M. PERCHERON F.		Chimie Biologique
M. SAVEL J.		Biologie Animale
M. DESVIGNES A.		Cryptogamie et Technique Bactériologique

MAITRES DE CONFERENCES

M. PAOLETTI C.		Toxicologie
M. BORY J.		Microbiologie
M. MIOCQUE M.		Chimie Organique
M. GUIGNARD J.L.		Botanique Générale
M. GOUNELLE J.C.		Physiologie
M. BINET P.		Biologie Animale
M. COMBET FARNOUX C.		Chimie Organique
M. PLAT M.		Chimie Analytique
Mme PLAT M.		Législation & Déontologie Pharmaceutique
M. DELACOUX E.		Pharmacie Chimique
M. CAVE A.		Matière Médicale
M. PUISIEUX		Pharmacie Galénique
M. DUCHON D'ENGENIERES M.		Chimie Organique
M. ADOLPHE C.		Physique
M. GUERNET M.		Chimie Analytique
M. DIDRY J.		Mathématiques appliquées aux Sciences expérimentales
M. KHODADAD P.		Chimie Minérale
M. PERLES R.		Chimie Biologique
M. LEMONNIER A.		Biochimie Appliquée
M. YOUNGER J.		Chimie Analytique
M. HAMON M.		Chimie Analytique
M. MESTRE J.		Botanique
M. AGNERAY J.		Biologie

M. DREUX C.		Biochimie Appliquée
M. RIVET J.		Chimie Générale et Minérale
M. ETIENNE J.		Mathématiques
M. HAZEBROUCQ G.		Physique
M. ROUSSELET F.		Biochimie Appliquée
M. BOURRINET P.		Hygiène
M. SOULEAU Ch.		Chimie Générale et Minérale
Mme HUBERT J. (délég.)		Microbiologie
Melle BOURNIQUE C. (délég.)		Botanique

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

M. GESTEAU P.	+
M. GUERIN H.	+
Mme HARISPE M.	
Melle LONGUEVALLE S.	
M. HARISPE	+

CHEFS DE TRAVAUX

M. ANDRE G. dél.		TP Pharmacie Galénique 2 - 3 A.
M. ADAM Y. Tit.		TP Pharmacie Chimique 5è A (Synthèse médicaments)
M. AYMARD P. tit.		ED Physiologie - Histologie
Melle BARNIER S. dél.		Mathématiques

Melle BENOIS M.	dél.	TP Botanique 2è A
Melle BERNARD J.	tit.	TP Bactériologie 5è A - Industrie
M. BESANCON P.	stag.	Mathématiques
Mme BLANC J.	tit.	ED Chimie Organique 1 - 2 A
Mme BONALY J.	dél.	ED Botanique 1 A
Mme BOSIO A.M.	dél.	TP Chimie Qualitative
M. BOURLIOUS P.	dél.	CES Bactériologie
M. BOY P.	dél.	Mathématiques
M. CAILLARD C.	dél.	TP Pharmacodynamie 4 + 5 A
M. CANAL J.	dél.	ED et TP 5è A Biologie Officine
M. CARRE D.	dél.	Mathématiques
Melle CARRERE C.	tit.	TP Microbiologie 4 A
M. CEOLIN R.	dél.	ED Chimie Minérale 1A
Mme CENAC J.	tit.	CES Parasitologie
Mme CHARDENOT P.	tit.	Chimie Biologique 3 - 4 A
Mme CHARPENTIER M.	tit.	ED Chimie Générale & Miné- rale 1 A
M. CHERON J.M.	dél.	TP Chimie Physiologique 3 - 4 A
Melle CLAIR G.	tit.	ED Matière Médicale 3 - 5 A
M. DAGRON C.	tit.	ED Chimie Générale et Minérale 2 A
M. DAVY J.	dél.	CES Biochimie
Melle DECAUDIN M.T.	tit.	TP Parasitologie 4 A
M. DELATTRE J.	dél.	ED et TP CES Electro- Chimie et 5è A Biologie
M. DELCOURT A.	dél.	ED Botanique 2 A

- VII -

M. DOUSSIN A.	tit.	TP Chimie Analytique 5 A
Melle DUCHENE D.	dél.	CES Pharmacie Galénique Industrielle
Melle DUMANT G.	tit.	CES Analyses Physico-chimique des médicaments
Mme DUPONT C.	tit.	CES Pharmacodynamie
M. ETIENNE G.	tit.	TP Pharmacie Galénique 2 - 3 A
Mme FAURE L.	stag.	ED Chimie Organique 1 - 2 A
Melle FLEURY S.	tit.	ED Chimie Analytique Quantitative
Melle FOGLIETTI M.J.	tit.	TP Chimie Biologique 3 - 4 A
M. GAIRARD A.	dél.	CES Contrôle médicaments (biologie)
M. GAYRAL P.	dél.	TP Zoologie 1 A
Melle GERMAN F.	dél.	Mathématiques
M. GIRARDEAU J.F.	dél.	TP Chimie Organique 5 A (Synthèse Organique)
M. GOBERT J.	stag.	TP Zoologie 1 A
Melle GOURSAT M.J.	tit.	ED Botanique 1 A
M. GROSSIORD J.L.	dél.	TP Physique 1 A
Melle GUILLOUX E.	dél.	TP Chimie Biologique 3 - 4 A
M. HENRI J.	tit.	Essais Médicaments chimiques et galéniques
Mme JULIEN M.	tit.	ED Physique 2 A
M. JULIEN R.	tit.	ED Chimie Minérale 1 A
Melle JUND Y.	tit.	CES Microbiologie et contrôle médicaments Microbiologie

M. LALEGERIE P.	stag.	CES Biochimie
M. LAROCHE J.	tit.	TP 5 A - Secourisme Hygiène - Education Sanitaire
Mme LEDUC Y.	tit.	TP Chimie Analytique Qualitative
M. LEGENDRE L.	dél.	TP Chimie Organique 2 A
Mme LEGER N.	tit.	Parasitologie 5 A
M. LELUC R.	tit.	CES Bactériologie
M. LEMAY R.	tit.	CES Législation
M. LEPAREUR C.	dél.	Mathématiques
Mme LE QUANG THUAN	stag.	TP Chimie Analytique Qualitative
M. LEVILLAIN P.	tit.	ED Chimie Analytique Qualitative
Mme LEVY F.	dél.	ED Botanique 2 A
M. LIKFORMAN J.	tit.	ED Physique 1 A
Melle LONGEVIALLE M.	tit.	ED Botanique 1 A
M. MAHUZIER G.	tit.	TP Chimie Analytique Quantitative
M. MANDEREAU J.	tit.	CES Pharmacotechnie Chimique
M. MANET L.	stag.	CES Biochimie
M. MARTIN-FRERE H.	tit.	TP Chimie Générale et Minérale 1 A
M. MAUGUEN Y.	dél.	Mathématiques
Mme MAYRARGUE J.	dél.	ED Chimie Organique 1 - 2 A
Melle MICHELET A.	tit.	ED Chimie Générale et Minérale 2 A
M. MOULIN P.	dél.	TP Physique 1 A

Mme MOURY J.	stag.	TP Zoologie 1 A
Mme NOTTEGHEM M.J.	tit.	ED Parasitologie 4 A
M. NGUYEN P.L.	dél.	CES Toxicologie
Mme PANOUSE J.	tit.	CES Microbiologie - Virologie - Immunologie
Mme PAOLAGGI F.	stag.	ED et TP CES Electro- Chimie et 5e A Biologie
M. PESTIS J.	tit.	TP Anatomie, Physiologie Humaine
Mme PIETTE Colette	tit.	CES Hématologie 5 A - Biologie
M. POUILLAIN P.	tit.	CES Hématologie 5 A - Biologie
M. POUSSET J.L.	tit.	TP Chimie Extractive 5 A
M. QUENEZ P.	tit.	TP Chimie Générale et Minérale 1 A
Mme RABIAN T O.	dél.	ED Chimie Analytique Qualitative
M. RABARON A.	dél.	CES Pharmacotechnie Galénique
Mme ROBERT M.	tit.	CES Immunologie - Microbiologie
M. RODIER N.	dél.	ED Physique 2 A
Melle ROLLEN A.	tit.	TP Botanique 1A
Melle ROUSSELET R.	tit.	Essais médicaments végétaux
Mme RUDLER M.	dél.	ED Chimie Organique 1 - 2 A
Mme SALES N.	stag.	TP Physiologie, Histo- logie
Melle SEBASTIEN F.	dél.	TP Microbiologie 5 A (Biologie Officine)

M. SCHUSTER J.	tit.	Essais des Médicaments chimiques et galéniques
Melle SORIA C.	stag.	ED et TP 5e A Biologie Officiine
Mme SEILLER M.	tit.	TP Pharmacie Galénique Industrielle
Melle STRUPLER N.	tit.	ED Chimie Générale et Minérale 1 A
M. TOUBOUL J.P.	dél.	TP Chimie Analytique 5e A
M. TRIEU T.C.	tit.	TP Chimie Analytique Quantitative
Melle TROUPEL S.	stag.	TP Chimie Analytique Quantitative
Mme VAN AMERONGEN G.	dél.	ED Chimie analytique Quantitative
M. VAYSSIÈRE J.M.	dél.	ED Chimie Organique 1 - 2 A
M. VILLERS J.	tit.	TP Physique 2 A
Mme WELBY J.	dél.	TP Pharmacie Galénique

BIBLIOTHEQUE

Melle RUYSSSEN Y.	+	Conservateur en Chef
Mme DESGRIPPES A.		Conservateur
Mme COULET M.A.		Conservateur
Melle LANGLOIS C.		Conservateur
N...		Conservateur

Légion d'Honneur (+ Chevalier
) O Officier
 (C Commandeur

A mes parents,

A ma femme,

A ma fille,

A tous les miens,

En témoignage de profonde affection.

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Doyen G. VALETTE,

Doyen honoraire de la Faculté de Pharmacie de Paris,
Professeur de Pharmacodynamie à la Faculté de Pharmacie
de Paris,

Membre de l'Académie Nationale de Médecine,

Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a accueilli avec la plus
grande bienveillance dans son
laboratoire.

Qu'il veuille bien accepter ici le
témoignage de notre respectueuse
gratitude et de notre profonde
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur P. ROSSIGNOL,
Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris,

Qui nous a toujours prodigué ses
encouragements et son savoir,
Qui a su nous guider avec la plus
grande bienveillance et la plus
grande patience au cours de notre
travail,

Qu'il soit assuré de notre sincère
reconnaissance et de notre profond
attachement.

A Monsieur le Professeur R. BOULU,
Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de l'Université de Rouen,

Qui n'a jamais cessé de nous apporter
ses conseils et son aide tout au
long de la réalisation de ce travail,

Qu'il soit assuré ici de notre
attachement et de notre sincère
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur P. LECHAT,
Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Médecine
de Paris,

Qui nous a honoré en acceptant de
faire partie de notre Jury,
Qui nous a accordé sa confiance dans
son laboratoire de Physiologie de
la Pharmacie Centrale des Hôpitaux
de Paris,

En témoignage de vive gratitude et
de profond respect.

A Messieurs les Professeurs H. RENAULT et A. MANGEOT,

Qui nous ont accueilli au cours de
notre Internat et nous ont manifesté
une bienveillante attention,

Hommage et respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Y. COHEN,

Qui nous a toujours manifesté
beaucoup d'attention,

Nos remerciements très sincères.

A Mademoiselle H. MORIN, Maître de Conférence Agrégé,

Qui nous a initié avec patience à
l'expérimentation animale,

Avec notre profonde reconnaissance.

A tous nos amis du Laboratoire de Pharmacodynamie,
en particulier à l'équipe d'électrophysiologie
et aux enseignants des Travaux Pratiques de
Pharmacodynamie.

P L A N

INTRODUCTION

Chapitre I :

RAPPEL DES DONNEES ANATOMIQUES DU RHINENCEPHALE

I - Organisation générale du rhinencéphale

A - L'hippocampe

B - Le septum

C - L'amygdale

II - Connexions des principales structures limbiques

A - Connexions de l'hippocampe

B - Connexions de l'amygdale

C - Connexions du septum

Chapitre II :

ANALYSE DE L'EXCITABILITE DE RHINENCEPHALE PAR L'ETUDE DES
POST-DECHARGES

I - Caractères généraux des post-décharges rhinencéphaliques

A - Seuil

B - Morphologie

C - Amplitude

D - Durée

E - Conditions d'obtention

II - Propagation des post-décharges rhinencéphaliques

III - Post-décharges rhinencéphaliques et comportement

Chapitre III :

EFFETS DE LA RESERPINE SUR LES POST-DECHARGES RHINENCEPHALIQUES

I - Données bibliographiques

II - Travaux personnels

A - Méthodes

1° - Expérimentation aiguë

a) sur le Lapin

b) sur le Chat

2° - Expérimentation chronique

B - Résultats

1° - Expérimentation aiguë

2° - Expérimentation chronique

C - DISCUSSION

Chapitre IV :

ORIGINE EXTRA-RHINENCEPHALIQUE DE LA PROLONGATION DES POST-DECHARGES PAR LA RESERPINE

I - Méthodes

II - Résultats

A - Mise en évidence de l'action extra-rhinencéphalique
de la réserpine : sections pontiques antérieures.

B - Implication du pont dans l'action de la réserpine
sur les PDH : sections pontiques postérieures

C - Influence de destructions au niveau du tegmentum
pontique sur la prolongation des PDH par la réserpine

III - Discussion

Chapitre V :

RECHERCHE D'UN RAPPORT ENTRE L'ACTIVITE PHASIQUE PRODUITE
PAR LA RESERPINE ET LA PROLONGATION DES POST-DECHARGES
HIPPOCAMPIQUES

I - Méthodes

II - Résultats

III - Discussion

Chapitre VI :

ETUDE DES VOIES PONTO-HIPPOCAMPIQUES IMPLIQUEES DANS L'ACTION
DE LA RESERPINE

I - Méthodes

II - Résultats

A - Interruption des voies ponto-hippocampiques dorsales :
destruction de la substance grise centrale

B - Destruction des voies ponto-hippocampiques ventrales

1° - Destruction du septum

2° - Interruption des voies ponto-septales

a) - Destruction du faisceau médian du télencéphale
au niveau de l'hypothalamus antérieur

b) - Destruction du faisceau médian du télencéphale
au niveau de l'hypothalamus postérieur

c) Destruction des Champs de Forel

C - Bilan de l'influence des différentes destructions
sur la prolongation des PDH par la réserpine

III - Discussion : proposition d'un trajet pour les voies
ponto-hippocampiques mises en jeu par la réserpine
dans la prolongation des PDH

Chapitre VII :

HYPOTHESES SUR LA NATURE DES VOIES PONTO-HIPPOCAMPIQUES
MISES EN JEU PAR LA RESERPINE

I - Méthodes

II - Résultats

III - Discussion

DISCUSSIONS ET CONCLUSIONS GENERALES

INTRODUCTION

L'apparition de substances capables de combattre la dépression mentale chez l'homme a conduit le pharmacologue à la recherche de modèles pharmacologiques de dépression.

Une attention particulière a été accordée à la réserpine dont on connaît le puissant pouvoir psycholeptique, comme en témoignent les sévères réactions dépressives constatées chez l'homme dès le début de son utilisation en thérapeutique, notamment au cours du traitement de l'hypertension (MULLER et Coll. 1955).

La symptomatologie du syndrome réserpinique chez l'animal rappelle les manifestations neuro-végétatives et comportementales de la dépression humaine (SCHILDKRAUT et KETY 1967). Aussi l'animal traité par la réserpine a été considéré par de nombreux auteurs comme un modèle qui est d'ailleurs parmi les plus satisfaisants puisque la grande majorité des antidépresseurs est capable de s'opposer à la plupart des effets de la réserpine, tant chez l'homme que chez l'animal (SIMON 1965 ; SIMON et LWOFF 1969).

L'étude de la concentration cérébrale en monoamines a conduit à attribuer l'action dépressive de la réserpine à l'épuisement des réserves en sérotonine (PLETSCHER et Coll. 1955-1956) ou à celui des catécholamines (CARLSSON et Coll. 1957).

La répartition régionale des médiateurs au niveau des différentes formations cérébrales montre que ces amines sont particulièrement concentrées dans certaines zones privilégiées comme l'hypothalamus pour la Nor-adrénaline (VOGT 1959), le système strio-pallidal pour la dopamine (CARLSSON 1959) ou l'amygdale et l'hypothalamus pour la sérotonine (BOGDANSKI et Coll. 1957), ce qui conduit à penser que la réserpine produit son effet sédatif non pas par action globale sur le système nerveux central mais par atteinte de structures riches en amines biogènes.

Parmi les régions du cerveau qui interviennent dans la régulation de l'humeur et de la vie "instinctivo-affective" (GASTAUT et LAMMERS 1961), le rhinencéphale^{2*} occupe une place prépondérante et, depuis les travaux de PAPEZ (1937) sur le mécanisme de l'émotion, de nombreuses recherches ont été consacrées à cette structure. Elles ont montré en particulier

* Il existe une synonymie relativement importante pour désigner cette partie du télencéphale. Malgré le caractère erroné de sa signification étymologique, c'est le terme "rhinencéphale" que nous emploierons, avec GASTAUT et LAMMERS (1961), car il est le plus usuel, ainsi également que le terme "système limbique" d'usage moins fréquent en France mais très répandu dans la littérature anglo-saxonne.

que sa stimulation électrique entraîne de profondes modifications du comportement végétatif mais aussi émotionnel chez l'animal (ALAJOUANINE 1961 ; ADEY et TOKIZANE 1967).

En raison de la facilité avec laquelle les différentes formations qui constituent le rhinencéphale sont susceptibles de donner naissance à des accidents électriques épileptiformes, de nombreux travaux ont porté sur l'étude de son excitabilité, notamment par l'emploi de la méthode des post-décharges provoquées soit par création de foyers épileptogènes, soit par administration de substances convulsivantes, soit encore par stimulation électriques (MAGNUS et NAQUET 1961 ; PASSOUANT et CADILHAC 1961 ; MONNIER et GANGLOFF 1961 b).

Or, il a été montré, dès le début de l'étude de la réserpine, que ce neuroleptique modifie fortement l'excitabilité rhinencéphalique, facilitant notamment l'apparition de pointes associées en décharges soutenues (MAC LEAN et Coll. 1956 ; PASSOUANT et Coll. 1956).

Il nous a donc paru intéressant de tenter de préciser les modalités suivant lesquelles la réserpine augmente l'excitabilité du rhinencéphale et notamment de l'une de ses principales structures, l'hippocampe.

Pour ce faire, nous avons eu recours à la technique des post-décharges produites par stimulation électrique et dont le seuil de déclenchement ainsi que la durée traduisent l'état d'excitabilité de la structure stimulée.

Après un bref rappel anatomo-physiologique du rhinencéphale, nous analyserons tout d'abord l'augmentation de l'excitabilité de diverses structures limbiques provoquée par la réserpine.

Les chapitres suivant seront consacrés à l'étude des lieu et mode d'action de la réserpine lors de cet effet facilitateur : nous montrerons qu'il n'est que le résultat de la mise en jeu de formations extra-rhinencéphaliques dont nous préciserons la localisation puis le trajet des voies qui les relie à l'hippocampe.

Enfin, les modifications de l'excitabilité limbique observées après inhibition de la biosynthèse des catécholamines nous permettront d'envisager quelques hypothèses sur la nature des voies nerveuses impliquées dans l'action de la réserpine sur le rhinencéphale.

CHAPITRE I

RAPPEL DES DONNEES ANATOMIQUES DU RHINENCEPHALE

Avant d'aborder l'étude de l'excitabilité du rhinencéphale, il nous a paru utile de rappeler brièvement l'organisation anatomique générale et les principales connexions nerveuses de cette importante formation télencéphalique.

Nous nous sommes servi dans notre travail des nombreuses mises au point dont le rhinencéphale a fait l'objet ces dernières années (GLOOR 1960 ; GREEN 1960-1964 ; PASSOUANT 1961 ; ALAJOUANINE 1961 ; COVIAN 1966 ; ADEY et TOKIZANE 1967 ; KARLI 1968).

I - ORGANISATION GENERALE DU RHINENCEPHALE

Le rhinencéphale correspond essentiellement à l'archipallium, partie embryologiquement la plus ancienne du télencéphale. Son volume relatif est moins important chez les mammifères que chez les espèces plus primitives en raison du développement croissant du néo-pallium, ce qui a pour résultat de le refouler dans les parties antéro-ventrales du cerveau, autour du hile des hémisphères.

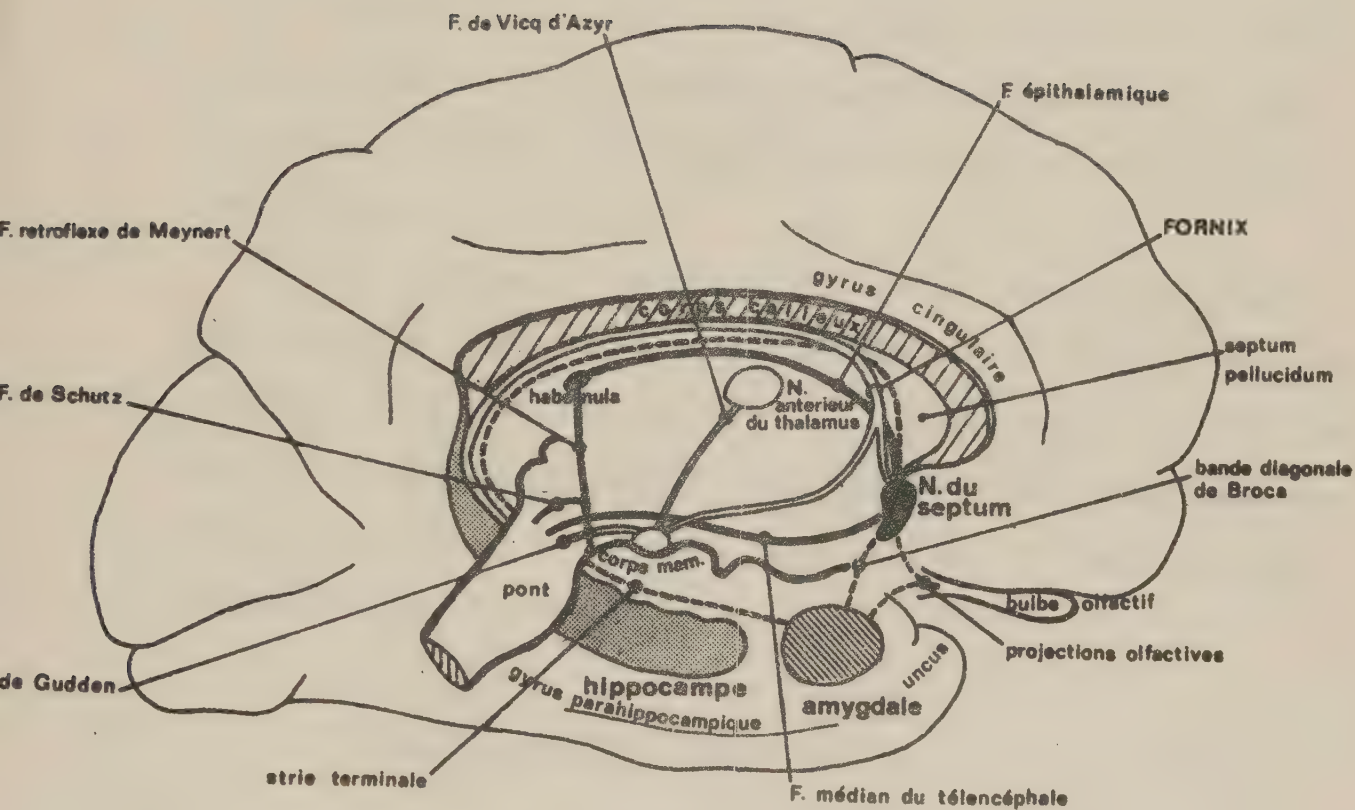


Fig. 1 ORGANISATION GÉNÉRALE ET PRINCIPALES CONNEXIONS
DU RHINENCEPHALE.

Cependant, le système limbique ne doit pas être considéré comme une formation vestigiale puisque certaines de ses structures ne se développent pleinement que chez les espèces le plus évoluées (MORIN 1965).

Lorsqu'on l'examine sur la face interne d'un hémisphère (Fig. 1), le rhinencéphale dessine autour du hile, un anneau (limbe) qui s'ouvre en avant et en bas sur l'insertion du bulbe olfactif.

La partie limbique est bordée en avant et en haut par le gyrus cingulaire et en arrière et en bas par le gyrus parahippocampique qui se termine, dans sa partie antérieure, par la crochets de l'uncus. A l'intérieur du limbe nous distinguerons trois formations essentielles : l'hippocampe, l'amygdale et le septum (Fig. 1).

A - L'HIPPOCAMPE. (Fig. 2 et 3)

La partie dorsale de l'hippocampe, située au dessus du corps calleux, est réduite chez l'homme à une mince lame (indusium griseum) alors qu'elle est plus développée chez le Chat et surtout chez le Lapin.

Sa partie ventrale, d'aspect mamelonné, possède chez ces espèces un volume important. Elle donne naissance à un large faisceau de fibres blanches, le fornix qui, décrivant une boucle sous le corps calleux, met en rapport l'hippocampe

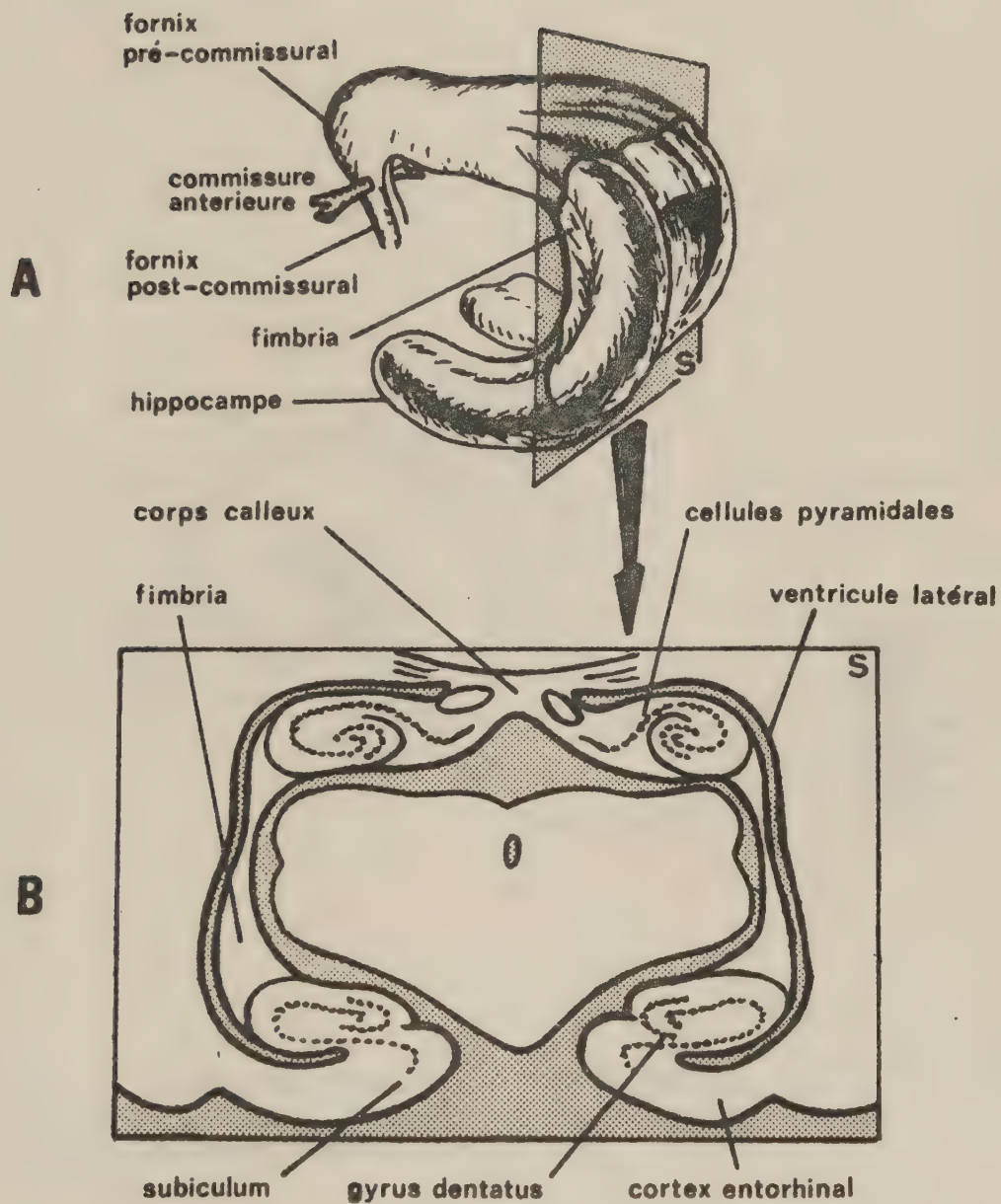


Fig. 2 HIPPOCAMPE DU CHAT (d'après GREEN 1960)

A : Schéma d'une dissection de l'hippocampe (vue sur le côté gauche) ;
 B : Schéma de la section de l'hippocampe au niveau du plan S du schéma A.

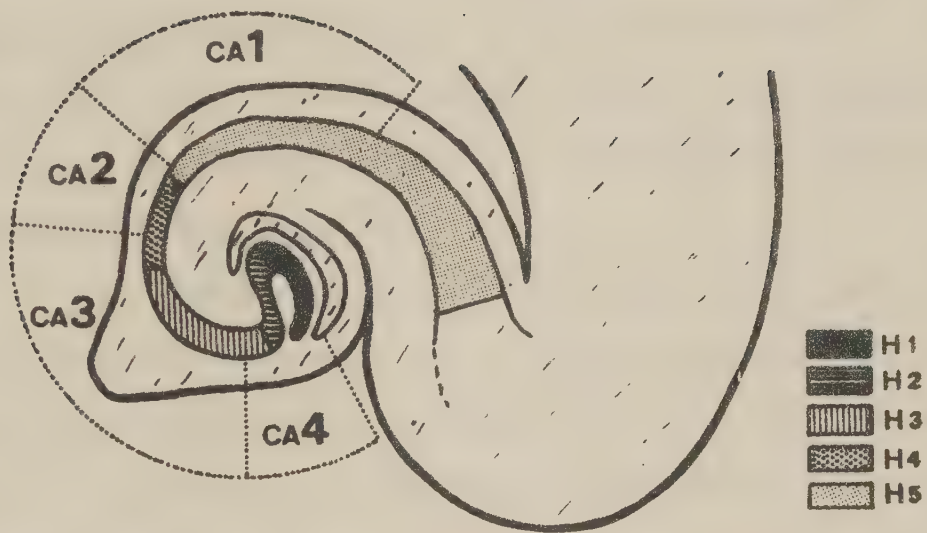


Fig. 3 CHAMPS FONCTIONNELS DE L'HIPPOCAMPE.

(d'après GASTAUT et LAMMERS 1961)

avec le septum et les corps mamillaires.

L'organisation macorscopique de l'hippocampe présente, lorsqu'on examine cette structure en coupe, l'aspect de deux "C" emboîtés (GREEN 1964), l'un représentant la Corne d'Ammon qui se poursuit par le subiculum et où l'on trouve des cellules pyramidales, l'autre représentant le Gyrus Dentatus ou corps godroné où se trouvent des cellules granulaires ; la fimbria réunit les axones des différentes cellules hippocampiques (Fig. 2).

Il a été proposé par ailleurs une segmentation fonctionnelle de l'hippocampe en champs transversaux CA1, CA2, CA3, CA4 (LORENTE DE NO 1934) ou H1, H2, H3, H4, H5 de sensibilité différente vis-à-vis de l'agression pathologique (ROSE 1926) (Fig. 3).

B - LE SEPTUM. (Fig. 1)

Cette formation comprend deux parties différenciées anatomiquement : d'une part une lame mince qui réunit le fornix au corps calleux (septum pellucidum) et d'autre part une masse ganglionnaire ventrale, épaisse, presque entièrement entourée de liquide céphalo-rachidien.

Cette masse ventrale se divise en plusieurs noyaux : un noyau médian, un noyau latéral et quatre groupes nucléaires placés en dessous des précédents (COVIAN 1966).

C - L'AMYGDALE. (Fig. 1)

Le troisième élément du système limbique est représenté par l'amygdale ou noyaux amygdaliens, volumineux complexe nucléaire logé dans la partie antéro-supérieure du gyrus parahippocampique au niveau de l'uncus. Les différents noyaux sont regroupés en deux complexes : le complexe basolatéral et le complexe cortico-médian (GLOOR 1960).

II - CONNEXION DES PRINCIPALES STRUCTURES LIMBIQUES

De nombreuses voies afférentes et efférentes mettent en relation l'hippocampe, le septum et l'amygdale, structures qui sont par ailleurs en rapport avec le diencéphale et le mésencéphale.

Leur organisation extrêmement complexe a été exposée en détail par GASTAUT et LAMMERS (1961) et KARLI (1968). Nous ne décrirons pour notre part que les voies principales et notamment celles auxquelles nous nous sommes intéressé au cours de notre travail (Fig. 1).

1° - Connexions de l'hippocampe.

Les voies efférentes de l'hippocampe empruntent essentiellement le fornix et se dirigent vers le septum et diverses structures du plancher du diencéphale (RAISMANN et Coll. 1966).

Quant aux afférences hippocampiques, elles sont également nombreuses et nous remarquerons en particulier celles qui mettent en relation le septum avec l'hippocampe par le fornix à contre-courant des voies principales et qui ont été mises en évidence notamment chez le lapin et chez le chat (ROSE et WOOLSEY 1943 ; GREEN et ADEY 1956 ; RAISMANN et Coll. 1966).

Les connexions inter-hippocampiques se font pour leur part grâce à la commissure antérieure qui relie les cornes d'Ammon, les gyrus dentatus et les subiculum entre eux.

2° - Connexions de l'Amygdale.

L'amygdale qui reçoit des afférences du bulbe olfactif, est également connectée avec le septum par la bande (ou bandelette) diagonale de Broca (voie ventrale) et par la strie terminale (voie dorsale).

Les connexions inter-amygdaliennes se font principalement par l'intermédiaire de la commissure antérieure ; mais d'autres structures participent aussi à ces liaisons : le fornix, le septum, le cortex temporal, l'hippocampe, la bande diagonale de Broca et la strie terminale (GLOOR 1960 ; ANDY et Coll. 1968).

3° - Connexions du septum.

Le septum pour sa part a un important rôle de relais (PETSCHÉ et Coll. 1962), tant à l'intérieur du système limbique comme en témoignent les nombreuses voies que nous avons déjà décrites, que dans les rapports des autres structures avec le rhinencéphale.

Les efférences extra-rhinencéphaliques du septum mettent en relation cette structure avec le diencéphale et le mésencéphale en particulier par l'intermédiaire de deux voies principales : d'une part une voie hypothalamique qui emprunte le faisceau médian du télencéphale ("Medial Forebrain Bundle" des anglo-saxons), d'autre part une voie épithalamique cheminant dans la strie médullaire et qui se poursuit, après relais habénulaire, par le faisceau rétroflexe de Meynert (faisceau habénulo-interpédonculaire) et par le faisceau de Schütz (faisceau longitudinal dorsal) (NAUTA 1958 ; RAISMANN 1966 ; POWELL et HOELLE 1967).

Les structures mésencéphaliques vers lesquelles convergent ces efférences limbiques correspondent à l'aire limbique du mésencéphale ("Limbic Mid-brain Area") décrite par NAUTA (1958). Cette aire mésencéphalique comprend la partie caudale de la substance grise centrale, l'aire tegmentale de Tsai, le noyau interpédonculaire, le noyau central tegmental supérieur (de Bechterew) et les noyaux

tegmentaux dorsaux et ventraux (de Gudden).

A ces efférences correspondent des afférences en provenance des mêmes structures, ce qui crée entre elles des connexions largement réciproques.

Parmi les voies afférentes mésencéphalo-limbiques, il convient de signaler l'existence de fibres ascendantes provenant de la partie latéro-dorsale du tegmentum (noyaux locus coeruleus et sub-coeruleus) dont l'existence a été récemment mise en évidence par histofluorescence (ANDEN et Coll. 1966 ; LOIZOU 1969 a).

L'essentiel des fibres mésencéphaliques ascendantes emprunte, comme le contingeant hypothalamique descendant, le faisceau médian du télencéphale (NAUTA 1958 ; Mc LEAL 1960 ; ANDEN et Coll. 1966 ; RAISMANN 1966 ; LOIZOU 1969 a).

CHAPITRE II

ANALYSE DE L'EXCITABILITE DU RHINENCEPHALE PAR L'ETUDE DES POST-DECHARGES.

En dehors des caractéristiques particulières concernant leur organisation anatomique générale et leurs multiples connexions, les différentes parties du rhinencéphale présentent "certaines caractéristiques communes, en particulier celle d'une importante réactivité électrique qui s'exteriorise dans la genèse et la propagation des post-décharges" (KARLI 1968). L'étude des conditions d'obtention de ces post-décharges permet d'aborder l'analyse de l'excitabilité rhinencéphalique (MONNIER et GANGLOFF 1961 a).

I - CARACTERES GENERAUX DES POST-DECHARGES RHINENCEPHALIQUES.

Le terme de "post-décharge" est employé conventionnellement pour décrire l'activité épileptiforme qui peut être observée après la fin d'une stimulation supraliminaires.

En effet, lorsqu'on applique un choc électrique bref, on enregistre une variation biphasique, négative puis positive, du potentiel local de la structure excitée. Si l'on délivre une série de chocs, on note la répétition du phénomène précédent aussi longtemps que la fréquence n'est pas trop élevée.

A partir d'une certaine fréquence, et à condition que l'intensité des stimulus soit suffisante, la réponse n'apparaît qu'après la fin de la stimulation sous forme d'une activité rythmique auto-entretenu (post-décharge) qui peut persister parfois pendant plusieurs minutes (ROSENBLUETH et CANNON 1942).

Nous allons faire un bref rappel des notions qui s'attachent au seuil, à la morphologie, à l'amplitude et à la durée des post-décharges obtenues dans les structures du rhinencéphale et en particulier au niveau de l'hippocampe et de l'amygdale.

A - SEUIL.

Le seuil des post-décharges limbiques est extrêmement bas. Déjà GIBBS et GIBBS (1936) avaient mis en évidence en étudiant le seuil convulsif des différentes parties du cerveau, que le seuil de la région temporo-basale est parmi les moins élevés. Depuis, de nombreux travaux ont montré que l'hippocampe (revue de GREEN 1964) et, à un moindre degré, l'amygdale (GLOOR 1960), possèdent le seuil épileptogène le plus bas de toutes les structures cérébrales.

Il faut noter que le seuil d'excitabilité des formations rhinencéphaliques peut varier sous l'influence de

plusieurs facteurs, en particulier l'oedème et le ramolissement cérébral, l'anoxie, l'hypercapnie et de nombreuses substances pharmacologiques (DELGADO et MIHAILOVIC 1956 ; MONNIER et GANGLOFF 1961 a).

Cependant le seuil de déclenchement des post-décharges tant hippocampiques qu'amygdaliennes ou septales reste particulièrement stable au cours d'une même expérimentation chez le Lapin (MONNIER et GANGLOFF 1961 a ; SCHMITT et SCHMITT 1966 ; ISHIKAWA et Coll. 1966 ; DE VOS et Coll. 1968) chez le Chat (MERCIER et Coll. 1963) et chez le Singe (DELGADO et MIHAILOVIC 1956), à condition de ne répéter les stimulations qu'à des intervalles de temps supérieurs à dix minutes.

B - MORPHOLOGIE.

La décharge paroxystique auto-entretenu possède une morphologie très variable suivant l'intensité du stimulus, le placement anatomique des électrodes ou même suivant l'état momentané de l'animal (PASSOUANT et CADILHAC 1961).

La post-décharge est généralement constituée de rapides complexes di ou triphasiques qui sont suivis soit d'une onde monophasique négative soit d'une pointe précédant une onde positive (GLOOR et Coll. 1961).

La fréquence des phénomènes rythmiques diminue progressivement et généralement de brèves périodes de silence apparaissent vers la fin de la crise.

Les post-décharges hippocampiques ont, au début, une fréquence voisine de la fréquence de stimulation (LIBERSON 1962). Il existe dans cette structure plusieurs types de décharges mais il faut remarquer qu'on y observe des décharges plus rapides que dans les autres formations et notamment des crises de fréquence élevée en fuseau (45-60/sec.) ou de pointes-ondes rythmiques (PASSOUANT et CADILHAC 1961).

La fréquence des post-décharges amygdaliennes est en revanche beaucoup moins importante. Elle passe de 5-8/sec. à 2-3/sec. vers la fin de la crise (MAGNUS et NAQUET 1961) et présente de plus la particularité de ne se manifester qu'après un temps de latence de quelques secondes (ANDY et KOSHINO 1967).

C- AMPLITUDE.

L'amplitude des post-décharges rhinencéphaliques augmente rapidement au cours de la crise jusqu'à atteindre une amplitude maximale régulière (MAGNUS et NAQUET 1961). Les décharges sont accompagnées de variations lentes de grande amplitude du potentiel continu ("DC potential", LIBERSON 1962).

La plupart des auteurs soulignent la très grande amplitude des décharges rhinencéphaliques qui peut atteindre plusieurs millivolts dans l'hippocampe (revue de GREEN 1964).

D - DUREZ.

La facilité d'obtention et les variations progressives d'amplitude et de fréquence des post-décharges, notamment au niveau de l'hippocampe, peuvent s'expliquer par l'existence d'une organisation neuronale en circuits oscillants (CHANG 1959 ; GLOOR et Coll. 1961 ; GREEN 1964).

Cette décharge se perpétue tant que les influx circulants se maintiennent à un niveau liminaire et qu'ils arrivent au neurone suivant au moment opportun, quand l'excitabilité de ce neurone est favorable.

L'arrêt brutal de la post-décharge à son apogée est dû probablement à la dépression post-excitatoire de certains neurones du circuit qui, ne pouvant plus répondre aux influx afférents, rompent ce circuit, éteignant ainsi le foyer qui cesse alors brusquement d'activer les structures sous-corticales et corticales où la décharge se propageait (CHANG 1959).

Lorsque la crise a été suffisamment importante, une dépression post-ictale de quelques secondes est souvent constatée.

La durée totale de la post-décharge dépend non seulement des paramètres de stimulation mais également d'autres facteurs en particulier de la structure et de l'espèce animale considérées. C'est ainsi que chez le Lapin, la stimulation de l'hippocampe ventral entraîne des crises plus longues que celles de l'hippocampe dorsal (MONNIER et GANGLOFF 1961 b) alors que des résultats inverses ont été obtenus chez le Chat (ANDY et Coll. 1962).

Par ailleurs les crises amygdaliennes sont plus brèves que les crises d'origine septale (ANDY et KOSHINO 1967).

Cependant, chez un animal donné, les auteurs ont été frappés par la remarquable stabilité de la durée des post-décharges, particularité déjà signalée à propos du seuil. ce résultat a été observé chez l'animal éveillé, curarisé ou non, et chez l'animal spinal, tant pour le Lapin (MONNIER et GANGLOFF 1961 a - 1961 b ; KOBAYASHI et ISHIKAWA 1965 ; ISHIKAWA et Coll. 1966 ; SCHMITT et SCHMITT 1966 ; SCHMITT 1966 ; DE VOS et Coll. 1968) que pour le Chat (SIGG et SCHNEIDER 1957 ; MERCIER et Coll. 1963 ; HOROVITZ et Coll. 1963).

E - CONDITIONS D'OBTENTION.

Le déclenchement des post-décharges limbiques par stimulation électrique dépend de plusieurs paramètres : fréquence et largeur des signaux rectangulaires et durée de

leur application ainsi évidemment que de l'intensité.

Les fréquences moyennes se révèlent les plus efficaces quelle que soit la structure excitée : 30-40/sec. (MONNIER et GANGLOFF 1961 a ; MERCIER et Coll. 1963), 40/sec. (SIGG et SCHNEIDER 1957 ; HAMEL et KAELEBER 1961 ; COSTIN et Coll. 1967 ; DE VOS et Coll. 1968), 40-50/sec. (LIBERSON 1962), 50/sec. (PEÑAZOLA et Coll. 1961 ; HOROVITZ et Coll. 1963 ; KOBAYASHI et ISHIKAWA 1965 ; ISHIKAWA et Coll. 1966) 40-60/sec. (MAGNUS et NAQUET 1961), 100/sec. (BERGER et Coll. 1966), 150/sec. (KILLAM et KILLAM 1956 ; KILLAM et Coll. 1957).

Il est établi que la largeur des signaux efficaces doit être comprise entre 0,5 et 3 millisecondes (ISHIKAWA et Coll. 1966) ; la valeur généralement adoptée par la majorité des auteurs est 1 milliseconde.

La durée d'application des stimulations varie assez largement selon les chercheurs. Elle est comprise entre deux et dix secondes en général.

Rappelons enfin que la stabilité des crises évoquées n'est observée qu'à condition de respecter un intervalle de temps supérieur à 10 minutes entre chaque stimulation efficace (SIGG et SCHNEIDER 1957 ; MERCIER et Coll. 1963 ; ISHIKAWA et Coll. 1966 ; SCHMITT 1966).

au niveau du tegmentum mésencéphalique) et au néo-cortex (ARANA et Coll. 1955 ; GLOOR 1960).

Les post-décharges septales se propagent pour leur part d'abord à l'hippocampe et l'amygdale (ANDY et Coll. 1957) à l'hypothalamus (NIEMER et Coll. 1960) et au néo-cortex (GOODFELLOW et NIEMER 1961).

On a parfois noté que les post-décharges septales (ANDY et Coll. 1957) ou amygdaliennes (CREUTZFELDT 1956) peuvent cesser dans ces structures et persister dans l'hippocampe sous une forme différente.

III - POST-DECHARGES RHINENCEPHALIQUES ET COMPORTEMENT

Chez l'animal libre de ses mouvements, il ne se produit de modifications nettes du comportement que lorsque la stimulation déclenche une post-décharge.

Pendant la durée du passage du courant de stimulation on note généralement une réaction de surprise et l'éveil de l'animal endormi ; toutefois, ces réactions ne sont pas spécifiques d'une structure donnée du rhinencéphale (PASSOUANT et CADILHAC 1961).

Les modifications du comportement observées habituellement pendant les post-décharges hippocampiques intéressent surtout l'activité motrice, la vigilance, les réactions émotionnelles et, d'une manière plus discrète, les réactions végétatives (PASSOUANT et CADILHAC 1961).

Ainsi, sur le Chat, on peut observer : mydriase, pilo-érection, tachypnée, tachycardie, défécation ou émission d'urine.

Pendant la durée de la décharge, l'animal, immobile, est plongé dans un état de stupeur et présente une nette diminution de la réactivité aux stimulations extéroceptives et une indifférence totale au monde extérieur. Parallèlement, il semble présenter une sensation de malaise et d'inquiétude qui se transforme au contraire en sensation de bien-être après la post-décharge (ANDY et AKERT 1955 ; PASSOUANT et CADILHAC 1961 ; GREEN 1964).

Les effets de la stimulation de l'amygdale ont été également très étudiés. Nous en résumerons succinctement les principales caractéristiques d'après GLOOR (1960) et MAGNUS et NAQUET (1961).

On observe pendant les post-décharges amygdaliennes des clonies faciales homolatérales à la stimulation, des activités de type alimentaire (reniflements, mouvements de lapage, mastication, salivation), une mydriase, accompagnées de réaction d'attention. On note aussi parfois des réactions de peur avec leurs composantes neuro-végétatives et somatiques.

CHAPITRE III

EFFETS DE LA RESERPINE

SUR LES POST-DECHARGES RHINENCEPHALIQUES.

Bien que l'étude de l'action de la réserpine sur l'activité corticale spontanée ait conduit à des résultats parfois contradictoires : éveil prolongé (RINALDI et HIMWICH 1955), éveil suivi d'une activité de repos (LONGO et NAPOLITANO 1955) ou encore alternances éveil-repos (PASSOUANT et Coll. 1956), les travaux portant sur le rhinencéphale sont généralement en faveur d'une augmentation de son excitabilité par la réserpine.

C'est ainsi que, chez le Chat traité par ce neuroleptique, plusieurs auteurs ont pu observer des activités rapides de haut voltage ayant l'apparence de crises électriques convulsives (MAC LEAN et Coll. 1956 ; PASSOUANT et Coll. 1956 ; SIGG et SCHNEIDER 1957 ; KILLAM et KILLAM 1957 ; HAMEL et KAEHLER 1961).

Par ailleurs, cette substance accroît les potentiels évoqués au niveau de l'hippocampe par stimulation à basse fréquence (MONNIER et GANGLOFF 1961 b).

Enfin l'étude des post-décharges met également en lumière une augmentation de l'excitabilité du système limbique par la réserpine.

I - DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

Les travaux consacrés aux effets de la réserpine sur les post-décharges rhinencéphaliques ont permis d'établir, à une exception près (TAKAGI et BAN 1960), que cette substance provoque régulièrement un accroissement notable de leur durée, qu'il s'agisse de crises d'origine hippocampique ou d'origine amygdalienne (KILLAM et KILLAM 1956 ; PASSOUANT et Coll. 1956 ; GANGLOFF et MONNIER 1957 ; SIGG et SCHNEIDER 1957 ; HAMEL et KAELEBER 1961 ; MONNIER et GANGLOFF 1961 b ; KOBAYASHI et ISHIKAWA 1965 ; ISHIKAWA et Coll. 1966 ; Le VOS et Coll. 1968).

Des différences interspécifiques ont été constatées en ce qui concerne le seuil de déclenchement qui serait abaissé chez le Chat (KILLAM et KILLAM 1957 ; HAMEL et KAELEBER 1961) mais non chez le Singe (DELGADO et MIHAILOVIC 1956) ou le Lapin.

Cette action facilitatrice qui ne se manifeste qu'à partir de la dose de 0,1 mg/kg (KILLAM et KILLAM 1957 ; KOBAYASHI et ISHIKAWA 1965), n'apparaît pas immédiatement, même après administration par voie veineuse. Comme dans le cas des autres effets du neuroleptique, elle s'établit progressivement et persiste pendant de nombreuses heures.

II - TRAVAUX PERSONNELS

Nous avons étudié l'influence de la réserpine sur les post-décharges (durée et seuil) obtenues soit par stimulation de l'hippocampe, en expérimentation aiguë (Chat, Lapin) ou chronique (Lapin), soit par stimulation de l'amygdale en expérimentation chronique (Lapin).

A - METHODES

1° - Expérimentation aiguë.

a) Sur le Lapin :

Nous avons opéré sur 14 lapins mâles de race Fauve de Bourgogne, d'un poids moyen de 2,5 Kg, selon la technique de MONNIER et GANGLOFF (1961 a).

Un repos de deux heures a été observé après la mise en place des électrodes.

Les activités corticales et sous-corticales ont été enregistrées sur papier (Reega VIII Alvar) au moyen de dérivations bipolaires selon le schéma suivant :

- cortex sensori-moteur droit - cortex sensori-moteur gauche ;
- cortex visuel droit - cortex sensori-moteur droit ;
- cortex sensori-moteur gauche - cortex visuel gauche ;
- cortex visuel droit - cortex visuel gauche ;
- hippocampe dorsal gauche ;
- thalamus médian gauche
- formation réticulaire mésencéphalique gauche.

Le tracé électro-cardiographique a été enregistré simultanément (dérivation D₂).

Les post-décharges ont été obtenues par application de chocs rectangulaires à l'hippocampe dorsal droit pendant trois secondes (fréquence : 100/sec. ; largeur : 0,5 ms ; voltage : 0,5 à 2 V).

La réserpine (Serpasil^R) a été administrée par voie veineuse par l'intermédiaire d'un cathéter placé dans la saphène externe à la dose de 1 mg/ Kg.

Les post-décharges ont été évoquées en respectant un intervalle de 15 minutes entre chaque crise. Dans ces conditions, leur durée est remarquablement stable chez un animal donné ainsi que leur seuil. Cependant, comme il existe d'importantes variations individuelles, nous avons exprimé les résultats en pourcentage de variation par rapport à la valeur moyenne de la durée des post-décharges avant réserpine (moyenne de 3 à 6 essais) à laquelle il a été attribué l'index 100.

b) Sur le Chat :

Nous avons utilisé 8 chats de l'un ou l'autre sexe d'un poids moyen de 2,5 Kg.

Après légère anesthésie à l'éther, les animaux ont été immobilisés par la gallamine (Flaxédil^R), mis en respiration artificielle et fixés dans un appareil de type HORSLEY-CLARKE.

L'activité corticale a été recueillie à l'aide d'électrodes en argent placées au contact de la dure-mère au niveau des régions fronto-pariétales et occipitales droites et gauches.

L'activité hippocampique a été enregistrée au moyen de fines macro-électrodes bipolaires de type co-axial placées dans l'hippocampe ventral (coordonnées A 8, L 9, H -4 : atlas de SNIDER et NIEMER 1961).

Les post-décharges ont été obtenues par stimulation répétitive de l'hippocampe contra-latéral à l'aide d'une électrode de même type placée en position symétrique (durée de la stimulation : 3 secondes ; fréquence des chocs : 50/sec. ; largeur : 1 ms ; voltage : 0,5 à 5 V).

Les autres éléments du protocole opératoire ont été analogues à ceux qui ont été adoptés pour le Lapin (voir ci-dessus).

2° - Expérimentation chronique.

Ce travail a été effectué sur 13 lapins mâles de race Fauve de Bourgogne d'un poids moyen de 2,5 kg.

La mise en place des électrodes a été réalisée sous anesthésie au pentobarbital (Nembutal^R, 40 mg/Kg/i.v.) ou après traitement par l'acépromazine (Vétranquil^R, 5 mg/Kg/i.m.).

Les animaux ont été mis en contention dans un appareil de type HORSLEY-CLARKE et l'implantation des électrodes a été réalisée suivant les coordonnées stéréotaxiques de SAWYER et Coll. (1954).

Les électrodes corticales en argent ont été placées bilatéralement au contact de la dure-mère au niveau du cortex sensori-moteur et du cortex visuel.

Les électrodes sous-corticales bipolaires co-axiales ont été introduites au niveau de l'hippocampe dorsal droit et gauche (coordonnées P 3, L 4, H +6), de l'amygdale gauche (coordonnées A 2,5, L 6, H -5,5) et, selon les cas, au niveau du corps genouillé latéro-ventral droit (P 4,5, L 7, H -0,5) ou de la formation réticulaire mésencéphalique droite (P 13, L 2, H -6).

Après fixation des électrodes au moyen d'un ciment acrylique, une couverture antibiotique a été effectuée aussitôt et 48 heures après l'opération (Bipénicilline 100.000 U et Streptomycine 100 mg en i.m.).

Les études pharmacologiques ont été entreprises après huit jours de repos.

Les autres éléments du protocole opératoire ont été identiques à ceux qui ont été retenus pour l'expérimentation aiguë (voir ci-dessus).

B - RESULTATS

1° - Expérimentation aiguë.

Lors de l'expérimentation aiguë sur le Lapin éveillé ou sur le chat curarisé, l'étude du seuil de déclenchement et de la durée des post-décharges hippocampiques (PDH) obtenues par stimulation répétitive nous a montré que ces paramètres conservent une bonne stabilité dans le temps si l'on prend soin de ne répéter les stimulations qu'à des intervalles de temps d'au moins 15 minutes et si le nombre de post-décharges provoquées au cours d'une même expérience n'excède pas une vingtaine.

Dans ces conditions, nous avons observé que la réserpine administrée à une dose relativement importante (1 mg/kg/i.v.) ne modifie pas sensiblement le seuil des PDH, celui-ci se contentant de varier faiblement dans les deux sens.

Les variations importantes du seuil qui ont parfois été notées étaient toujours en relation avec un accident circulatoire cérébral tel qu'un saignement sous-dural étendu.

En revanche, la réserpine a toujours provoqué une augmentation notable de la durée des post-décharges (Fig. 4).

Cette élévation s'accroît progressivement dans le temps au fur et à mesure que s'établit l'effet de la réserpine.

Elle devient significative 30 minutes après l'administration pour le Lapin comme pour le Chat (Tableau I).

Tableau I :

ACTION DE LA RESÉRPINE SUR LA DURÉE DES POST-DECHARGES HIPPOCAMPIQUES (PDH).

Temps en minutes après l'administration (i.v.) de résépine (1 mg/kg)	Augmentation (%) de la durée des PDH	
	Chat	Lapin
30	27*	80**
60	52*	144**
90	66*	170**

* $P < 0,05$

** $P < 0,01$

Il faut remarquer que la durée est moindre pour le Chat que pour le Lapin. Toutefois, cette disparité purement quantitative, attribuable en première analyse à une différence interspécifique, n'est peut-être que le reflet du protocole opératoire : le Chat est curarisé, le Lapin ne l'est pas.

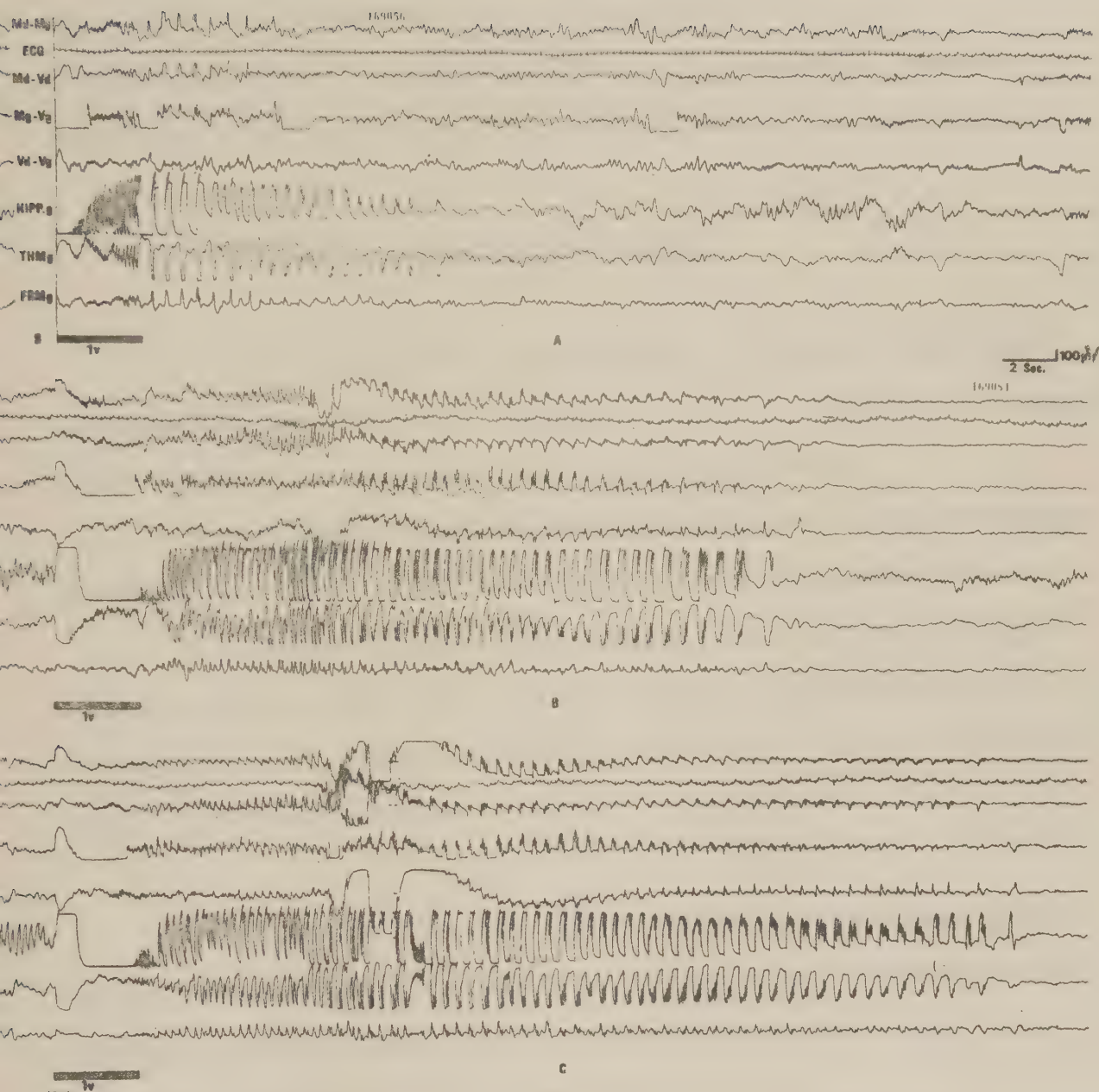


Fig. 4 INFLUENCE DE LA RESERPINE SUR LA DUREE DES POST-DECHARGES HIPPOCAMPIQUES CHEZ LE LAPIN EVEILLE.

- A : 15 minutes avant réserpine ;
 B : 60 minutes après administration de réserpine (1mg/kg/i.v.) ;
 C : 90 minutes après réserpine.

ECG = électrocardiogramme ; FRMG = formation réticulaire mésencéphalique gauche
 HIPPG = hippocampe dorsal gauche ; Md = cortex sensori-moteur gauche ; Mg =
 cortex sensori-moteur droit ; THMG = thalamus médian gauche ; Vd = cortex
 visuel droit ; Vg = cortex visuel gauche.
 S = stimulation de l'hippocampe dorsal droit (1 V ; 0,5 ms ; 100/sec.).

Il faut noter également que l'allongement des PDH facilite l'envahissement des structures autres que le rhinencéphale comme le thalamus médian, la réticulée mésencéphalique et même le cortex sensorimoteur ou visuel (fig. 4).

2° - Expérimentation chronique.

L'expérimentation chronique sur le lapin a confirmé l'augmentation notable de la durée des post-décharges d'origine hippocampique mais aussi d'origine amygdalienne.

Là encore le seuil de déclenchement des post-décharges ne subit que de légères modifications dans les deux sens.

L'augmentation de l'excitabilité du système limbique atteint son maximum 2 à 3 heures après l'administration de la réserpine et persiste plusieurs heures ; elle est toujours notable 24 heures après.

Le fait que l'animal chronique soit totalement libre de ses mouvements (contrairement au lapin en expérimentation aiguë qui est maintenu dans un hamac) permet une meilleure étude de son comportement lors des crises.

Lorsque la post-décharge est courte, il n'y a pratiquement aucune réaction. En revanche, une décharge suffisamment importante (notamment sous réserpine) envahit de nombreuses structures (fig. 4) et l'on note dès la fin de la stimulation que l'animal redresse la tête en la maintenant penchée du côté

opposé à celui de la stimulation et reste immobile, en état d'arrêt. Puis, progressivement, apparaissent des mouvements cloniques qui se manifestent essentiellement par un pédalage d'une patte antérieure (3-4/sec.) avec parfois des mouvements synchrones du tronc.

Nous avons parfois observé un comportement particulier pendant la durée de la post-décharge : l'animal, les pattes avant raidies, recule peu à peu comme sous l'empire d'une intense émotion.

Le Lapin en crise est totalement insensible aux stimulations telles que bruits, éclairs lumineux, pincements ou attouchements de la cornée.

A la fin de la décharge, l'animal reste prostré pendant quelques secondes (dépression post-ictale) puis reprend lentement son attitude normale tandis que le tracé électro-encéphalographique retrouve son aspect habituel.

C - DISCUSSION.

Nos résultats confirment donc les données de la littérature puisque nous avons constaté que la réserpine, sans modifier notablement leur seuil de déclenchement, a produit une augmentation nette de la durée des post-décharges que celles-ci soient d'origine hippocampique ou amygdalienne, et ce, aussi bien sur le Chat curarisé que sur le Lapin éveillé.

L'augmentation d'excitabilité du rhinencéphale fait contraste avec l'effet sédatif exercé par la réserpine et c'est dans cet esprit que DOMINO (1962) a pu douter que cette action facilitatrice puisse être en relation avec l'effet tranquilisant.

Le même auteur fait remarquer de surcroît que la facilitation rhinencéphalique par la réserpine ne saurait être en relation avec la libération initiale des catécholamines en raison de la cinétique très différente des deux phénomènes.

En revanche, il est permis de penser que l'augmentation de la durée des post-décharges limbique est liée à l'état de déplétion^{*}, au moins partielle, en monoamines cérébrales

* Le terme "déplétion" peut être entendu dans deux sens différents. Il peut s'agir soit de l'action d'épuisement réalisée par certaines substances qui "déplètent" les monoamines des structures nerveuses, soit de l'état d'épuisement résultant de l'action déplétrice des ces substances sur ces structures nerveuses qui sont alors "déplétées".

qui résulte de l'action de la réserpine.

En effet, la réserpine qui épuise les stoks de sérotonine (PLETSCHER et Coll. 1956) et de catécholamines (CARLSSON et Coll. 1957), ne manifeste son action déplétrice qu'à partir de doses de l'ordre de 0,1 mg/kg (DAHLSTROM et FUXE 1964), ce qui est en accord avec les doses minimales susceptibles de produire une facilitation des décharges limbiques (KILLAM et KILLAM 1957 ; KOBAYASHI et ISHIKAWA 1965).

D'autre part l'installation progressive de l'effet de la réserpine sur les post-décharges rhinencéphaliques (Tableau I) est en accord avec la progression temporelle de l'épuisement des monoamines du cerveau.

Il faut remarquer enfin que l'augmentation de la durée des post-décharges se manifeste dès la première demi-heure alors que les stoks d'amines cérébrales commencent seulement à diminuer. Ceci semble indiquer que l'excitabilité du rhinencéphale est sous la dépendance d'une fraction de monoamines très sensible à l'action déplétrice de la réserpine.

En raison de cette extrême sensibilité, nous nous sommes demandé si l'effet du neuroleptique sur les post-décharges était le résultat d'une action directe sur le rhinencéphale ou si la facilitation observée n'était pas plutôt la conséquence de la mise en jeu de structures extra-rhinencéphaliques.

C'est cette question qui a été à l'origine des travaux qui vont être exposés dans le chapitre suivant.

CHAPITRE IV

ORIGINE EXTRA-RHINENCEPHALIQUE DE LA PROLONGATION DES POST-DECHARGES PAR LA RESERPINE.

Il a été montré récemment que certains effets de la réserpine ne sont que le retentissement de son action sur des structures centrales différentes de celles où ces effets sont observés. C'est ainsi que les ondes phasiques recueillies dans les voies visuelles, qui sont responsables notamment de la facilitation de reflexe de clignement à la lumière (FEGER et Coll. 1968), tirent leur origine d'une action de la réserpine au niveau du pont (JOUVET et Coll. 1965).

Il était donc possible que l'augmentation d'excitabilité du système limbique produite par la réserpine fût attribuable à une intervention du neuroleptique sur des structures extra-rhinencéphaliques et plus particulièrement sur des formations situées dans le tronc cérébral, au niveau du pont.

En effet, les études de NAUTA (1958) sur le Chat ont mis en évidence l'existence de voies nerveuses ponto-hippocampiques à l'intérieur d'un "circuit mésencéphalique du système limbique" ("Limbic System Mid-brain Circuit").

Par ailleurs, la richesse de certaines structures pontiques en catécholamines (noyaux Locus coeruleus) ou en sérotonine (noyaux du raphé), médiateurs susceptibles d'être libérés par la réserpine, constituait un indice supplémentaire d'une éventuelle intervention du pont dans l'action de ce neuroleptique sur le rhinencéphale.

Nous nous sommes donc proposé dans cette partie de notre travail de mettre en évidence l'origine extra-rhinencéphalique de l'action de la réserpine, puis nous avons tenté de préciser quelles étaient les structures en cause.

I - METHODES.

En raison de l'imprécision des données stéréotaxiques de la région pontique du Lapin, ce travail a été réalisé sur le Chat à l'aide de l'atlas de travail de MEHLER et NAUTA.

Nous avons opéré sur 16 chats de l'un ou l'autre sexe d'un poids moyen de 2,5 Kg. Les animaux ont été immobilisés par la gallamine après légère anesthésie à l'éther, puis mis en respiration artificielle,

Les électrodes ont été mises en place au niveau du cortex sensori-moteur, du cortex visuel et de l'hippocampe ventral selon la technique décrite au chapitre III (II/A/10/b).

Les PDH ont été obtenues par application à l'hippocampe, pendant 3 secondes, de signaux rectangulaires de 1 milliseconde (fréquence : 50/sec. ; voltage 1 à 5 V).

Les sections ont été effectuées à l'aide d'un leucotome guidé par stéréotaxie, dans le plan frontal A 1,5 pour les sections pontiques antérieures et dans un plan incliné à 70° sur l'horizontale, passant par les pointes P 8, H -5, pour les sections pontiques postérieures (voir fig. 5).

Nous avons réalisé les destructions par électrocoagulation au moyen d'électrodes bipolaires co-axiales, par passage d'un courant continu de 10 milliampères appliqué pendant 10 secondes dans chaque sens.

Un contrôle histologique (coloration à la thionine) a été pratiqué de façon systématique afin de localiser la position des électrodes et de préciser la topographie des destructions ou des sections.

Les animaux ont été traités par la réserpine (1 mg/Kg) par voie veineuse (saphène interne), 2 à 3 heures après avoir subi les lésions.

Le seuil et surtout la durée des PDH ont été mesurés toutes les quinze minutes et les résultats obtenus comparés avec ceux des animaux intacts, soumis à l'action de la réserpine, selon la méthode exposée plus haut (chapitre III-II/A/1°/a).

II - RESULTATS

A - MISE EN EVIDENCE DE L'ACTION EXTRA- RHINENCEPHALIQUE DE LA RESERPINE : SECTIONS PONTIQUES ANTERIEURES.

La section totale du tronc cérébral au niveau pontique antérieur chez le Chat (fig. 5), juste en avant de la tente du cervelet, fait apparaitre sur le tracé électrocorticographique des ondes groupées en fuseaux (fréquence 10-15/sec.) revenant toutes les 5 à 15 secondes.

La réaction d'éveil obtenue habituellement par stimulation nociceptive (pincement de la peau) est pratiquement annulée.

L'excitabilité spontanée de l'hippocampe mesurée avant l'administration de la réserpine est à peine modifiée par ces sections : on note parfois un très léger abaissement du seuil de déclenchement et une augmentation à peine sensible de la durée des post-décharges hippocampiques. Il y a en même temps une nette tendance à la régularisation de la durée des PDH.

En revanche, de telles sections ont toujours empêché l'action de la réserpine sur la durée des post-décharges qui reste comparable à la durée moyenne mesurée avant l'administration du neuroleptique. Le seuil des PDH ne se trouve

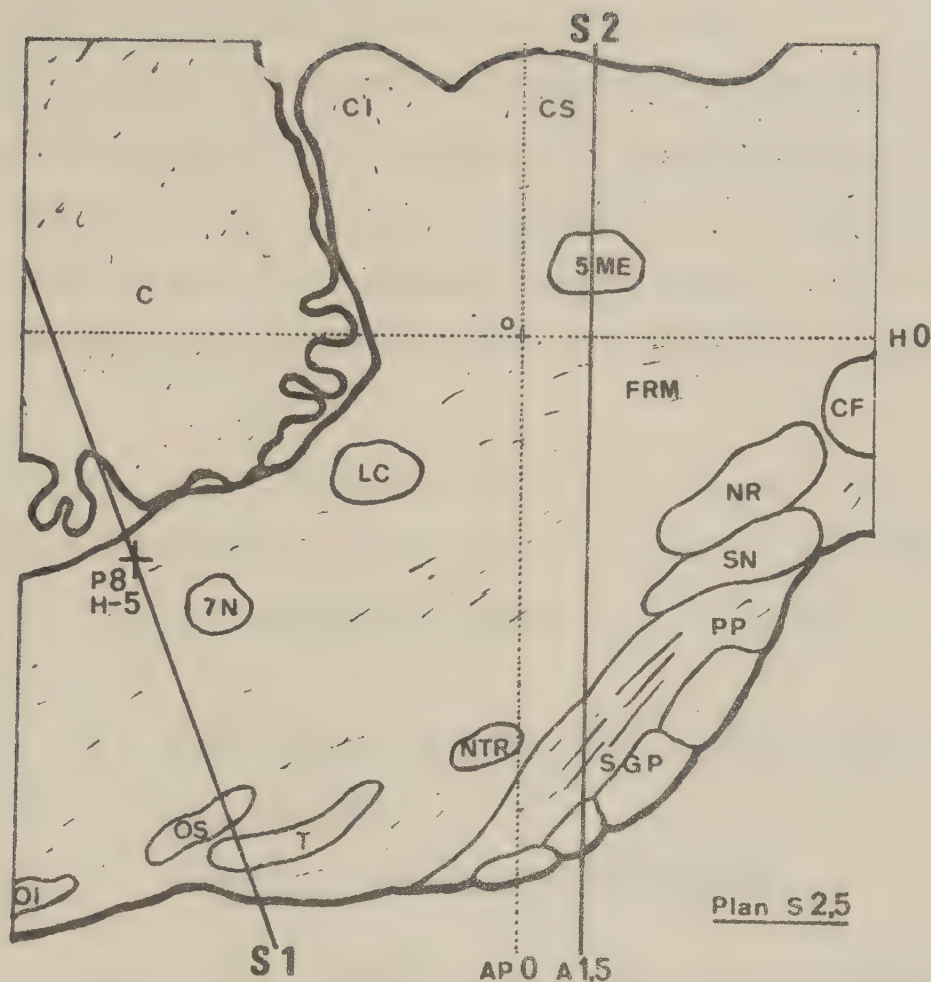


Fig. 5 POSITION DES SECTIONS PONTIQUES PRATIQUÉES SUR LE CHAT.
Coupe selon le plan sagittal 2,5 (S 2,5).

S1 : Section pontique postérieure orientée suivant un angle de 70° sur l'horizontale et passant par les points P 8, H -5 ;

S2 : Section pontique antérieure suivant le plan frontal A 1,5.

C = cervelet ; CF = champs de Forel ; CI = colliculus inférieur ; CS = colliculus supérieur ; FRM = formation réticulée mésencéphalique ; LC = locus coeruleus ; NR = noyau rouge ; NTR = noyau réticulaire du tegmentum ; OI = olive inférieure ; OS = olive supérieure ; PP = pieds du pédoncule ; SGP = substance grise pontique ; SN = substantia nigra ; T = noyau trapézoïde ; 5ME = tractus mésencéphalique du trijumeau ; 7N = nerf facial.

AP 0 = plan frontal zéro ; H 0 = plan horizontal zéro.

pas non plus modifié dans ces conditions.

Lorsqu'on mesure la durée des PDH 90 minutes après l'administration de réserpine, la comparaison des résultats obtenus chez les animaux porteurs de sections pontiques antérieures et chez les animaux intacts montre qu'il existe une différence significative entre les deux groupes (fig. 6).

Ces résultats permettent de conclure à une action extrarhinencéphalique de la réserpine en ce qui concerne son effet sur la durée des post-décharges hippocampiques.

B - IMPLICATION DU PONT DANS L'ACTION DE LA RESERPINE
SUR LES PDH :
SECTIONS PONTIQUES POSTERIEURES.

La section totale du tronc cérébral du Chat, en arrière du tegmentum pontique, orientée obliquement en raison de la présence de la tente du cervelet (fig. 5) n'altère pratiquement pas l'activité électrique néo-corticale et hippocampique.

L'excitabilité spontanée de l'hippocampe est très légèrement modifiée (diminution modérée du seuil de déclenchement des PDH et parfois légère augmentation de leur durée).

Chez l'animal porteur d'une telle section, l'administration de réserpine produit une augmentation progressive de la durée des PDH comparable à celle obtenue sur l'animal

intact (fig. 6). Les résultats de cette expérimentation ainsi que ceux qui sont obtenus après section pontique antérieure donnent à penser que la réserpine prolonge les PDH en agissant sur des structures comprises entre les deux plans de section.

C - INFLUENCE DE DESTRUCTIONS AU NIVEAU DU TEGMENTUM
PONTIQUE SUR LA PROLONGATION DES PDH PAR LA RESERFINE

D'assez larges destructions ont été effectuées sur le Chat au niveau du tegmentum pontique en position dorso-médiane ou dorso-latérale.

Les destructions dorso-médianes ont intéressé essentiellement les noyaux de Gudden mais également le noyau dorso-médian du raphé, alors que les destructions dorso-latérales ont affecté régulièrement les noyaux locus coeruleus, subcoeruleus et para-brachialis lateralis et parfois les noyaux de Gudden (voir fig. 7 et 8).

Lorsque les lésions sont placées latéralement, on observe régulièrement les groupes de fuseaux corticaux (10-15/sec.) déjà notés lors des sections pontiques antérieures. En revanche, les réactions d'éveil et l'activité thêta hippocampique ne paraissent pas affectées.

Dans ces conditions, nous avons observé une légère modification de l'excitabilité hippocampique qui s'est traduit par un abaissement modéré du seuil et une légère augmen-

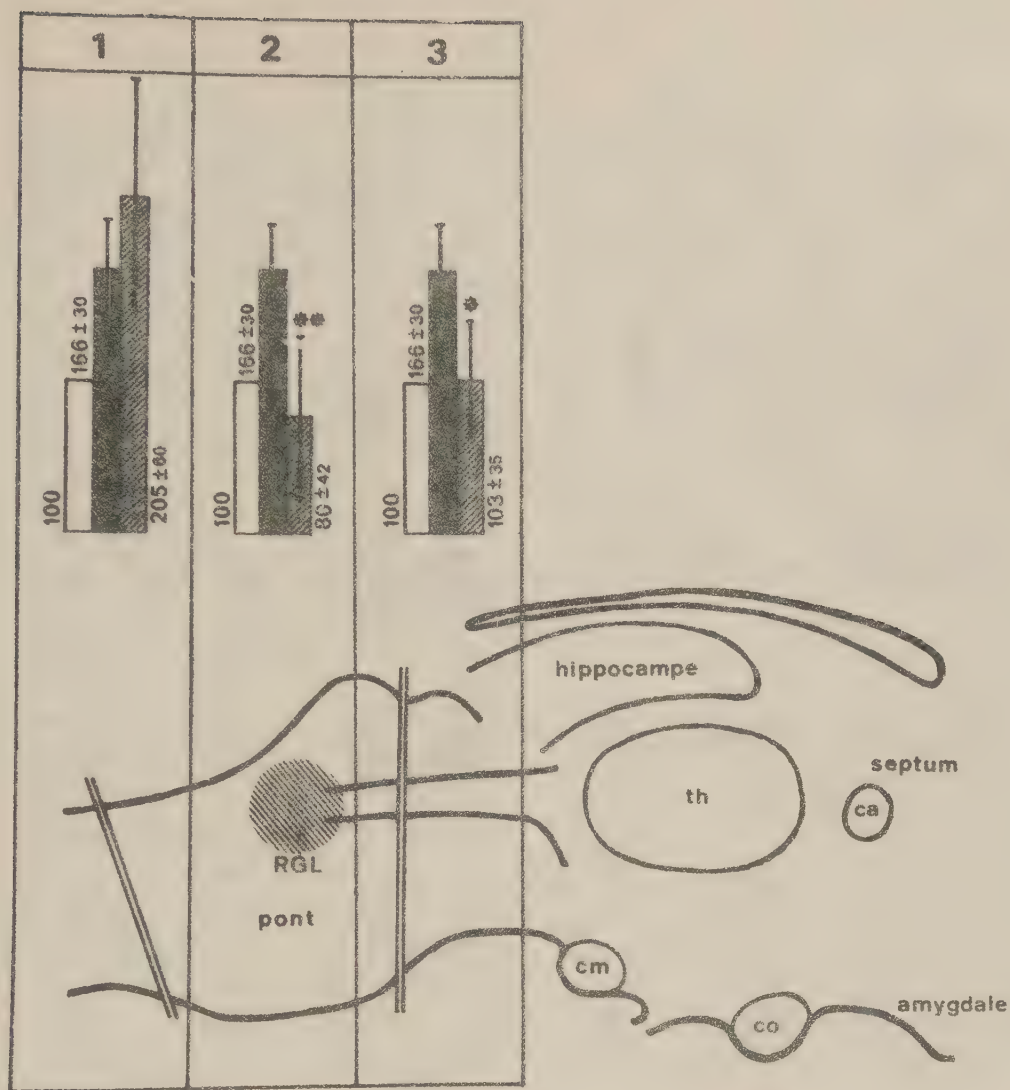


Fig. 6 INFLUENCE DE SECTIONS ET DESTRUCTIONS PONTIQUES SUR LA PROLONGATION DES POST-DECHARGES HIPPOCAMPIQUES (PDH) PAR LA RESERPINE.

- = Durée des PDH (ramenée à l'index 100) avant administration de réserpine chez le Chat intact ou chez le Chat porteur de lésions.
- = Durée des PDH (limites de confiance $P = 0,05$) 90 minutes après administration de réserpine (1 mg/kg/i.v.) chez l'animal intact.
- = Durée des PDH (limites de confiance $P = 0,05$) 90 minutes après administration de réserpine (1mg/kg/i.v.) chez l'animal porteur de lésions pontiques (section ou destruction).

La comparaison des résultats obtenus 90 minutes après réserpine a été effectuée par analyse de variance ($P 0,05$; $P 0,01$).

Colonne 1 : Section du tronc cérébral au niveau pontique postérieur (voir fig. 5).

Colonne 2 : Destruction (en hachuré) de la région des noyaux de Gudden et du locus coeruleus (RGL) (voir fig. 7 et 8).

Colonne 3 : Section du tronc cérébral au niveau pontique antérieur (voir fig. 5).

ca = commissure antérieure ; cm = corps mamillaires ; co = chiasma optique ;
th = thalamus.



Fig. 7 DESTRUCTIONS AU NIVEAU DU TEGMENTUM PONTIQUE DORSO-LATERAL

Chats n° 15, 17, 18.

Destructions en hachuré.

bp = brachium pontis ; ci = colliculus inférieur ; cu = noyau cunéiforme ; flm = faisceau longitudinal médian ; gd = noyau tegmental dorsal (noyau de Dudden dorsal) ; gv = noyau tegmental ventral (noyau de Gudden ventral) ; lc = noyau dorso-latéral du tegmentum (locus coeruleus) ; ll = lemniscus latéral ; lm = lemniscus médian ; os = noyau latéral de l'olive supérieure ; osa = noyau médian de l'olive supérieure ; pcs = pédoncule cérébelleux supérieur ; rpc = noyau réticulaire caudal du pont ; rpo = noyau réticulaire oral du pont ; sgc = substance grise centrale ; tr = noyau du corps trapézoïde ; V = nerf trijumeau ; VII = nerf facial.



Fig 8 DESTRUCTIONS AU NIVEAU DU TEGMENTUM DORSO-MEDIAN

Chats n° 32, 33, 34.
Destructions en hachuré.

Légendes : voir fig. 7.

tation de la durée des PDH.

Sur de telles préparations, la réserpine n'augmente plus la durée des PDH, cette dernière ne différant pas significativement de la durée moyenne des crises obtenue avant traitement.

En outre, la comparaison des résultats obtenus 90 minutes après réserpine chez le groupe d'animaux porteurs de lésions du tegmentum pontique d'une part et chez le groupe d'animaux intacts d'autre part, met en évidence l'existence d'une différence hautement significative (fig. 6).

III - DISCUSSION

Les résultats résumés dans la fig. 6 montrent tout d'abord que la prolongation de la durée des PDH par la réserpine chez le Chat est secondaire à la mise en jeu de structures extra-rhinencéphaliques (résultat que nous avons également retrouvé sur le Lapin curarisé).

D'autre part, le maintien de cet effet chez l'animal porteur de section pontique postérieure et sa suppression après section pontique antérieure permettent de situer les structures responsables au niveau du pont (MILLISCHER et Coll. 1970).

Enfin l'intégrité des parties dorsales du tegmentum pontique apparaît nécessaire à la manifestation de l'action de la réserpine sur les PDH comme en témoignent les résultats des expériences de destructions localisées pratiquées en position médiane (noyaux de Gudden) ou latérale (noyaux du locus coeruleus, subcoeruleus et parabrachialis medialis).

Notre expérimentation ne permet pas de préciser l'origine exacte des voies ponto-hippocampiques mises en jeu par la réserpine. Néanmoins, il est permis de penser que le locus coeruleus pourrait constituer le point de départ de ces voies en raison de sa richesse en mono-amine-oxydase (SHIMIZU et Coll. 1959) et en catécholamines (DAHLSTROM et FUXE 1964) susceptibles d'être déplétées par la réserpine. Les résultats obtenus après destruction des noyaux de Gudden pourraient s'expliquer par l'interruption de voies ascendantes venues

du locus coeruleus.

Dans nos conditions d'expérimentation, il n'est pas possible d'exclure la participation éventuelles de structures situées hors du tegmentum pontique dorsal, en particulier certains noyaux du raphé et le cervelet.

En effet, les noyaux du raphé situés en position médio-basale par rapport aux destructions que nous avons pratiquées, pourraient également être impliqués dans l'action de la réserpine en raison de leur richesse en sérotonine et de l'existence de voies sérotoninergiques ascendantes (DAHLSTROM et FUXE 1964) passant par le tegmentum dorsal (HELLER et MOORE 1965 ; FUXE et Coll. 1968).

La participation éventuelle du cervelet ne peut non plus être exclue étant donné que les pédoncules cérébelleux qui le relie au tronc cérébral sont placés entre les deux plans de section tout comme le tegmentum pontique. Il a été montré par ailleurs que la stimulation du cervelet peut inhiber, dans certaines conditions, les post-décharges hippocampiques produites soit par stimulation électrique de l'hippocampe (IWATA et SNIDER 1959) soit par création de foyers cicatriciels épileptogènes (MUTANI et Coll. 1969).

Soulignons cependant que l'inhibition des PDH par stimulation électrique du cervelet ne serait, selon certains auteurs, que le résultat d'une excitation directe de la formation réticulaire provoquée par diffusion du courant de stimulation (DOW et MORUZZI 1958 ; DOW et Coll. 1962).

On sait en effet que la stimulation de la formation réticulaire peut diminuer l'excitabilité rhinencéphalique (LAIRY-BOUNES et Coll. 1952 ; ARDUINI et LAIRY-BOUNES 1952 ; SIGG et SCHNEIDER 1957 ; FEKETE et Coll. 1968).

En outre, il faut signaler que l'ablation du cervelet n'exerce aucune influence sur le sommeil paradoxal (JOUVET 1962). Etant donné que cette phase du sommeil, fortement perturbée par la réserpine, nécessite l'intégrité de structures pontiques, en particulier du locus coeruleus (ROUSSET 1967), il paraît peu vraisemblable que la modification d'excitabilité rhinencéphalique provoquée par la réserpine mette en jeu des voies cérébello-hippocampiques via le tegmentum pontique.

Néanmoins, pour infirmer ou confirmer la participation du cervelet, nous avons pratiqué des sections des pédoncules cérébelleux. Aucun résultat valable n'a pu être obtenu en raison de la fragilité et de l'instabilité des animaux opérés dues à l'existence d'hémorragies importantes au niveau du quatrième ventricule à proximité immédiate du tegmentum pontique.

CHAPITRE V

RECHERCHE D'UN RAPPORT ENTRE L'ACTIVITE PHASIQUE PRODUITE PAR LA RESERPINE ET LA PROLONGATION DES POST-DECHARGES HIPPOCAMPIQUES.

Nous avons souligné dans le chapitre précédent l'influence du locus coeruleus sur les post-décharges. En effet, après destruction de cette structure, une facilitation des PDH (baisse du seuil et augmentation de la durée) a été régulièrement constatée.

Par ailleurs la destruction du locus coeruleus provoque également d'autres effets proches de ceux que l'on peut observer sous réserpine : recrudescence d'activités phasiques ponto-géniculo-occipitales (PGO^{*}), myosis et relâchement des membranes nictitantes (ROUSSEL 1967).

Compte tenu du rôle joué par le pont dans le déclenchement des phénomènes PGO et dans la prolongation des post-décharges hippocampiques, il nous a paru intéressant de rechercher s'il n'existait pas entre ces deux phénomènes une corrélation analogue à celle qui a été mise récemment en évidence entre l'activité PGO et la facilitation du réflexe de clignement à la lumière par la réserpine (FEGER et Coll. 1968 FEGER 1969).

^{*}Note : la terminologie ponto-géniculo-occipitale (PGO) pour désigner l'activité électrique phasique du sommeil paradoxal a été adopté par de nombreux auteurs. Nous distinguerons l'activité PGO-P, obtenue par stimulation du pont, de l'activité PGO-R, enregistrée spontanément sous réserpine.

L'étude des rapports entre la fréquence des PGO chez l'animal résérpiné (PGO-R) et la durée des PDH ne permet pas d'établir de relations causales entre les deux phénomènes. C'est pourquoi nous avons eu recours à un autre protocole expérimental qui nous a permis de provoquer des post-décharges en présence ou en absence d'ondes PGO.

En effet, il a été établi que la stimulation électrique de certaines structures pontiques, au niveau de P5, L2, H-4 en particulier (BIZZI et BROOKS 1963) peut entraîner avec une bonne régularité l'apparition d'une activité PGO au cours du sommeil paradoxal ou après administration de réserpine (FEGER 1969).

Nous avons pu établir que cette activité phasique pouvait être induite facilement par stimulation pontique (PGO-P) après administration de doses modérées de réserpine qui, dans les 2 ou 3 premières heures ne déclenchent qu'une légère activité PGO-R spontanée et n'augmentent que faiblement la durée des PDH.

I - METHODES

Nous avons opéré sur 4 chats mâles de 2,5 à 3 kg, immobilisés par la gallamine, porteur d'électrodes de surface au niveau du cortex occipital et d'électrodes sous-corticales de type bipolaire co-axial au niveau des hippocampes ventraux droit et gauche et de la partie postéro-ventrale du CGL (A5, L9,5, H+2). Celle-ci est le lieu de recueil préférentiel des ondes phasiques PGO (BIZZI et BROOKS 1963 ; BROOKS 1967).

La stimulation du pont au niveau de la zone considérée comme le point de départ des PGO (P5, L2, H-4), a été pratiquée au moyen d'une électrode bipolaire co-axiale.

Les paramètres de stimulation de l'hippocampe et du pont sont précisés dans la figure 10.

La réserpine a été administrée à raison de 0,2 mg/kg/i.v. deux heures avant le début de l'expérience.

Après nous être assuré de la stabilité des PDH et avoir déterminé la fréquence des PGO-R spontanées, nous avons étudié l'influence des PGO-P sur la durée des post-décharges hippocampiques.

II - RESULTATS

Après administration de réserpine à dose forte (1 mg/kg) apparaissent progressivement les ondes PGO-R avec une répartition temporelle irrégulière (fréquence moyenne de 60/minute environ) et souvent groupées par 2 ou 3 (fig. 9). Il faut remarquer que les PGO-R se produisent quand même pendant la stimulation de l'hippocampe (fig. 9) et parfois pendant les post-décharges. Pour des doses modérées de réserpine (0,2 mg/kg), nous avons observé, entre deux et cinq heures après traitement une fréquence de pointes spontanées (qui augmente régulièrement dans le temps) de 5 à 20 par minute, visibles au niveau du cortex visuel mais surtout au niveau du corps genouillé latéral.

Dans le but d'analyser les corrélations PGO-PDH, nous avons étudié la durée des post-décharges sous stimulation pontique en faisant varier les paramètres de celle-ci (fig. 10).

1 - La stimulation à la fréquence de 1 par seconde, voisine de celle des PGO-R après administration de doses élevées de réserpine, n'a pas modifié la durée des PDH, que le voltage de stimulation soit liminaire (5 V) ou supra-liminaire (8 V).

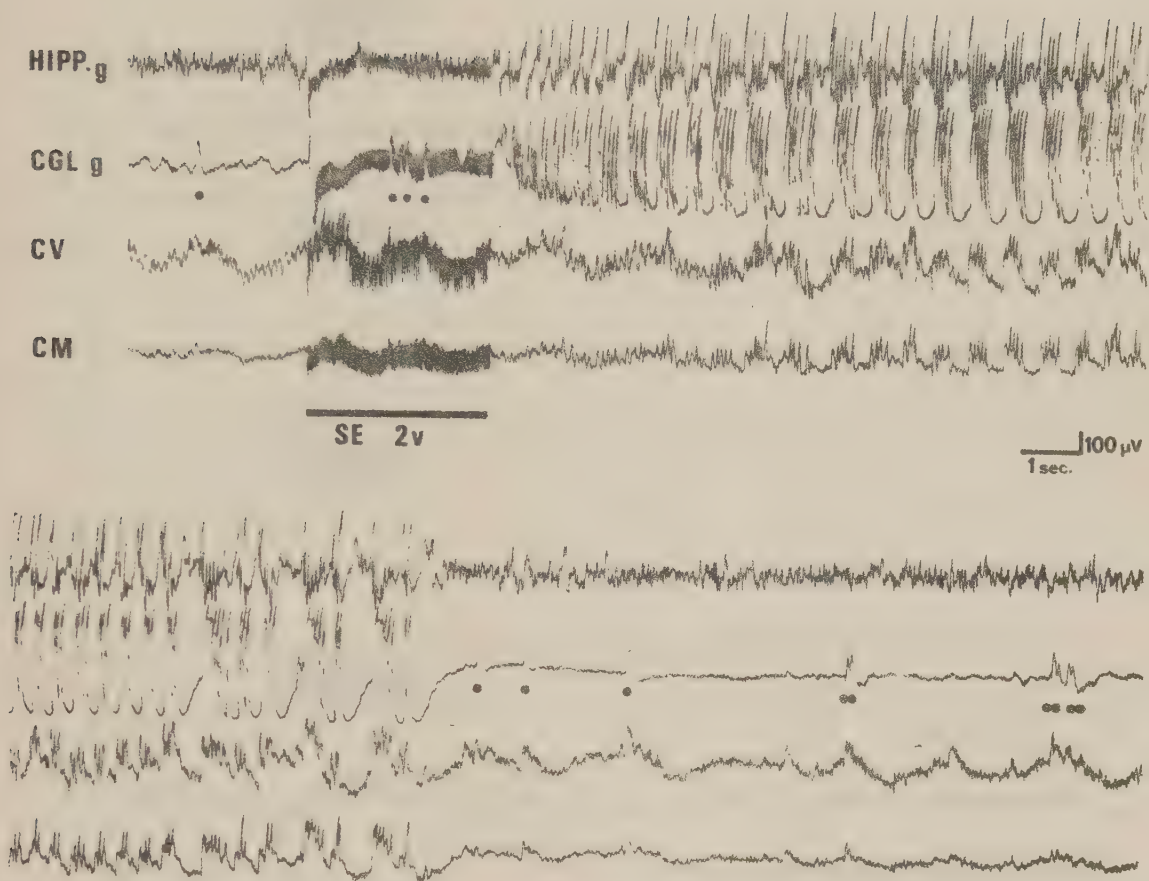


Fig. 9 POST-DECHARGE HIPPOCAMPIQUE ET ACTIVITE PHASIQUE SPONTANEE (PGO-R)
CHEZ LE CHAT TRAITE PAR LA RESERPINE.

Tracé obtenu 2 heures après administration de réserpine (1 mg/kg/i.v.).

CGLg = corps genouillé latéral gauche ; CM = cortex moteur ; CV = cortex visuel ; HIPPg = hippocampe ventral gauche ; SE = stimulation de l'hippocampe ventral droit (50/sec. ; 1 ms ; 2 V).

L'activité phasique est surtout visible au niveau du CGL (•).

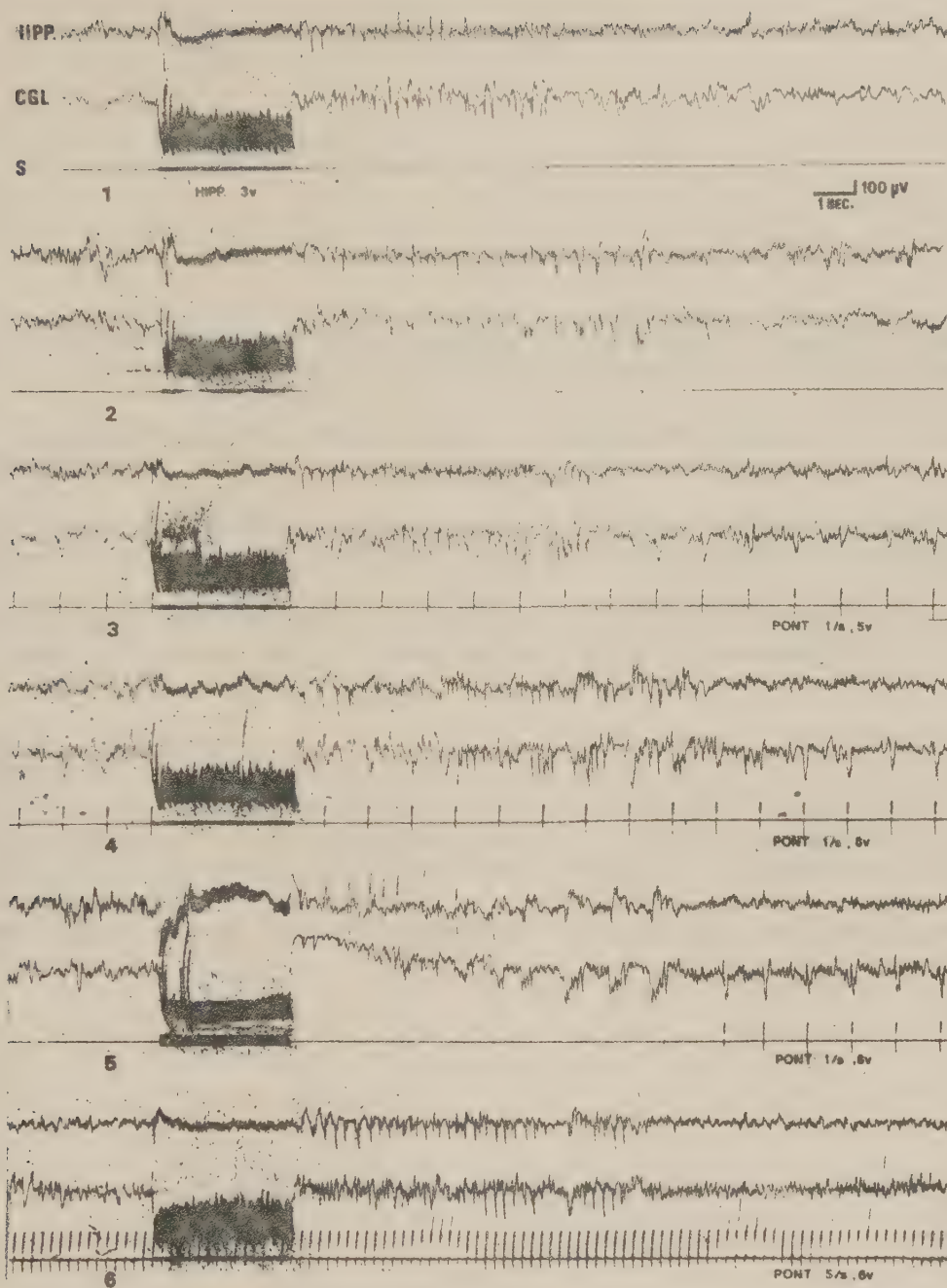


Fig. 10 POST-DECHARGES HIPPOCAMPIQUES ET ACTIVITES PHASIQUES DECLENCHEES PAR STIMULATION DE LA FORMATION RETICULAIRE PONTIQUE (PGO-P).

Légende page suivante.

Fig. 10 POST-DECHARGES HIPPOCAMPIQUES ET ACTIVITES PHASIQUES DECLENCHEES
PAR STIMULATION DE LA FORMATION RETICULAIRE PONTIQUE (PGO-P).

CGL = corps genouillé latéral ; HIPPP = hippocampe ventral ; S = témoin de stimulation.

Les PDH sont obtenues par application de chocs rectangulaires de 1 ms de largeur, à la fréquence de 50/sec., sous un voltage de 3 V pendant 3 secondes.

Les PGO-P sont déclenchées par application de chocs rectangulaires de 0,3 ms de largeur au niveau de la formation réticulaire pontique (coordonnées P 6, L 2, H -4).

- 1 -PDH avant réserpine.
- 2 -PDH 2 heures après réserpine (0,2 mg/kg/i.v.).
- 3 -PDH 2 heures 15 après réserpine pendant stimulation pontique (1/sec. ; 5 V).
- 4 -PDH 2 heures 30 après réserpine pendant stimulation pontique (1/sec. ; 8 V).
- 5 -Stimulation pontique pratiquée dès l'arrêt de la post-décharge, 2 heures 45. après réserpine (1/sec., 8 V).
- 6 -PDH 3 heures après réserpine pendant stimulation pontique (5/sec. ; 5 V).

2 - Nous n'avons également observé aucune potentialisation des post-décharges lorsque la fréquence de stimulation pontique passe de 1 à 5, valeur pour laquelle les PGO-P sont encore à peu près régulièrement évoquées.

3 - Enfin la stimulation du pont à la fréquence de 1 par seconde appliquée dès l'arrêt de la post-décharge hippocampique n'a jamais entraîné une reprise de celle-ci.

III - DISCUSSION

Nous n'avons pu observer, dans les conditions de nos expériences, de corrélations entre les PGO et la facilitation des post-décharges hippocampiques.

Par conséquent il ne semble pas exister de relations entre les deux phénomènes observés après administration de réserpine si l'on admet que les PGO obtenues par stimulation du pont (PGO-P) sont assimilables aux PGO apparaissant spontanément (PGO-R).

Le rôle joué par la région du locus coeruleus dans la prolongation des PDH par la réserpine (chapitre IV) conduit d'ailleurs à penser que l'activité PGO n'est pas responsable de cette action facilitatrice du neuroleptique.

En effet, il a été montré que la destruction du locus coeruleus, loin de supprimer l'activité PGO, entraîne au contraire une augmentation de leur fréquence (JOUVET et DELORME 1965 ; ROUSSEL 1967).

De plus, nous avons nous même observé la présence d'une activité PGO importante sur nos animaux réserpinés porteurs de lésions du tegmentum pontique chez lesquels la prolongation des PDH n'a pas été notée.

Enfin, les structures dont la destruction supprime les PGO-R semblent situées en position basale par rapport au locus coeruleus : noyaux reticularis pontis caudalis, reticularis pontis oralis et sub-coeruleus (JOUVET et Coll. 1965).

CHAPITRE VI

ETUDE DES VOIES PONTO-HIPPOCAMPIQUES IMPLIQUEES DANS L'ACTION DE LA RESERPINE SUR LES POST-DECHARGES HIPPOCAMPIQUES.

Les structures responsables de l'augmentation de la durée des post-décharges hippocampiques par la réserpine ayant été localisées au niveau du tegmentum pontique dorsal, il convenait de préciser le trajet des voies ponto-hippocampiques mises en jeu.

La région ponto-mésencéphalique est reliée aux formations limbiques par l'intermédiaire de nombreuses voies ascendantes qui constituent le "circuit mésencéphalique du système limbique" (NAUTA 1958) (fig.11).

Les voies ascendantes auxquelles nous nous intéressons prennent naissance dans l'aire mésencéphalique du système limbique ("Limbic Mid-brain Area") qui comprend le tegmentum pontique. Ces voies comportent deux contingents : d'une part un contingent dorsal qui se dirige vers le thalamus en passant par la substance grise centrale ; d'autre part un contingent ventral hypothalamique dont une partie emprunte le faisceau médian du télencéphale pour gagner l'hippocampe après un relais septal.

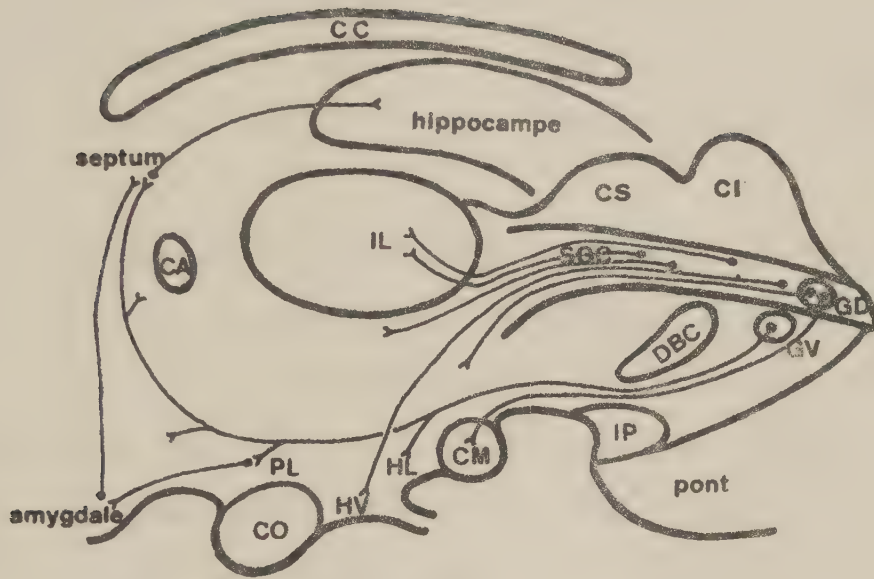


Fig. 11 CIRCUIT MESENCEPHALIQUE DU SYSTEME LIMBIQUE ("Limbic System Mid-brain circuit") VOIES ASCENDANTES. (d'après NAUTA, 1958).

CA = commissure antérieure ; CC = corps calleux ; CI = colliculus inférieur ;
 CM = corps mamillaires ; CO = chiasma optique ; CS = colliculus supérieur ;
 DBC = décussation du brachium conjonctivum ; GD = noyau tegmental dorsal (noyau
 de Gudden dorsal) ; GV = noyau tegmental ventral (noyau de Gudden ventral) ;
 HL = hypothalamus latéral ; HV = hypothalamus ventral ; IL = noyaux intralaminaires
 du thalamus ; IP = noyau interpédonculaire ; PL = aire préoptique latérale ;
 SGC = substance grise centrale.

En outre, d'autres auteurs, utilisant des méthodes d'histofluorescence, ont mis récemment en évidence sur le Rat des voies monoaminergiques ascendantes originaires de la région des noyaux locus coeruleus et se dirigeant vers le rhinencéphale (ANDEN et Coll. 1966 ; LOIZOU 1969 a).

Compte tenu des données anatomiques rapportées ci-dessus, nous avons étudié l'influence de lésions effectuées au niveau de la substance grise centrale (voies dorsales, fig. 12) d'une part et d'autre part, au niveau du septum, de l'hypothalamus antérieur et postérieur et des champs de Forel (voies ventrales, fig. 14).

I - METHODES

Nous avons opéré sur 34 chats de l'un ou l'autre sexe et 7 lapins mâles de race Fauve de Bourgogne d'un poids moyen de 2,5 kg.

Les animaux ont été immobilisés par la gallamine, mis en respiration artificielle et fixés dans un appareil stéréotaxique.

Les activités néo-corticales et hippocampiques ont été enregistrées selon la technique décrite au chapitre III (II/A/1/a-b).

Les post-décharges hippocampiques ont été obtenues par stimulation électrique de l'hippocampe ventral contra-latéral en utilisant des paramètres identiques pour le Chat et pour le Lapin (stimulations rectangulaires de 1 ms en salves de 3 secondes à la fréquence de 50 par seconde).

Les lésions ont été obtenues par électro-coagulation au moyen d'électrodes co-axiales bipolaires, par passage d'un courant continu de 10 milliampères appliqué pendant 10 secondes dans chaque sens.

Un contrôle histologique (coloration à la thionine) a été effectué de façon systématique afin de déterminer la topographie des destructions (fig. 13, 15, 16, 17, 18, 19).

Les animaux ont été traités par la réserpine (1 mg/kg/ i.v.) deux heures après que les destructions furent pratiquées.

Le seuil et la durée des post-décharges ont été mesurés à des intervalles de 15 minutes.

Nous avons comparé le pourcentage moyen de variation de la durée des PDH mesuré 90 minutes après réserpine chez les animaux intacts, au pourcentage moyen de variation enregistré dans les mêmes conditions sur les animaux porteurs de destructions.

II - RESULTATS

A - INTERRUPTION DES VOIES PONTO-HIPPOCAMPIQUES

DORSALES : destruction de la substance grise
centrale (fig. 12).

Les lésions pratiquées chez le Chat entre les plans frontaux A 0 et A 5 (fig. 13) ont provoqué une légère baisse d'excitabilité de l'hippocampe qui se traduit par une élévation du seuil, ainsi que l'apparition de nombreux fuseaux corticaux (10-15/sec.).

Par contre, l'action habituelle de la réserpine sur la durée des post-décharges hippocampiques n'est pas modifiée de façon significative à la suite de ces destructions (fig. 20).

B - DESTRUCTION DES VOIES PONTO-HIPPOCAMPIQUES

VENTRALES (Fig.14).

Etant donné que le septum constitue le lieu de convergence des voies ventrales se rendant à l'hippocampe, nous avons d'abord étudié les effets des lésions de cette structure avant d'essayer de préciser le trajet des voies ponto-septales.

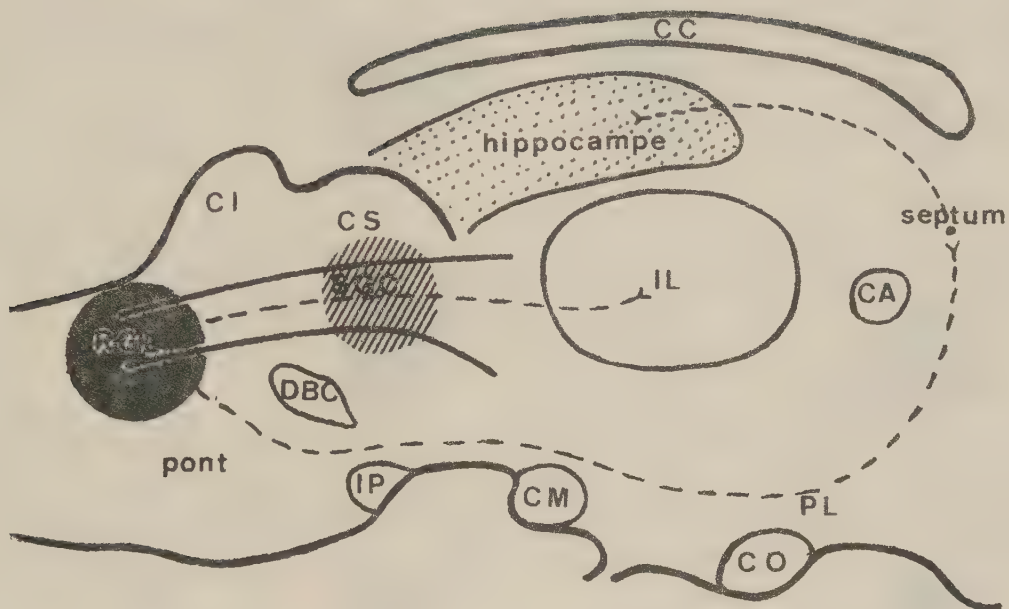


Fig. 12 REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES DESTRUCTIONS EFFECTUEES SUR LE TRAJET DES VOIES MESENCEPHALO-HIPPOCAMPIQUES DORSALES.

En hachuré : destruction de la substance grise centrale.

En noir : région des noyaux de Gudden et du locus coeruleus (RGL).

Légendes : voir fig. 11.



Fig. 13 DESTRUCTIONS AU NIVEAU DE LA SUBSTANCE GRISE CENTRALE.

Chats n° 20,22,23.

Destructions en hachuré.

a = aqueduc de Sylvius ; apt = aire préteectale ; avt = aire ventrale de Tsai ;
Cs = colliculus supérieur ; dbc = décussation du brachium conjunctivum ;
flm = faisceau longitudinal médian ; fr = formation réticulaire ; ip = noyau
interpédonculaire ; p = pont ; pp = pieds des pédoncules ; r = noyau rouge ;
sgc = substance grise centrale ; sn = substancia nigra ; 3 = noyau oculo-
moteur ; 3n = nerf oculo-moteur.

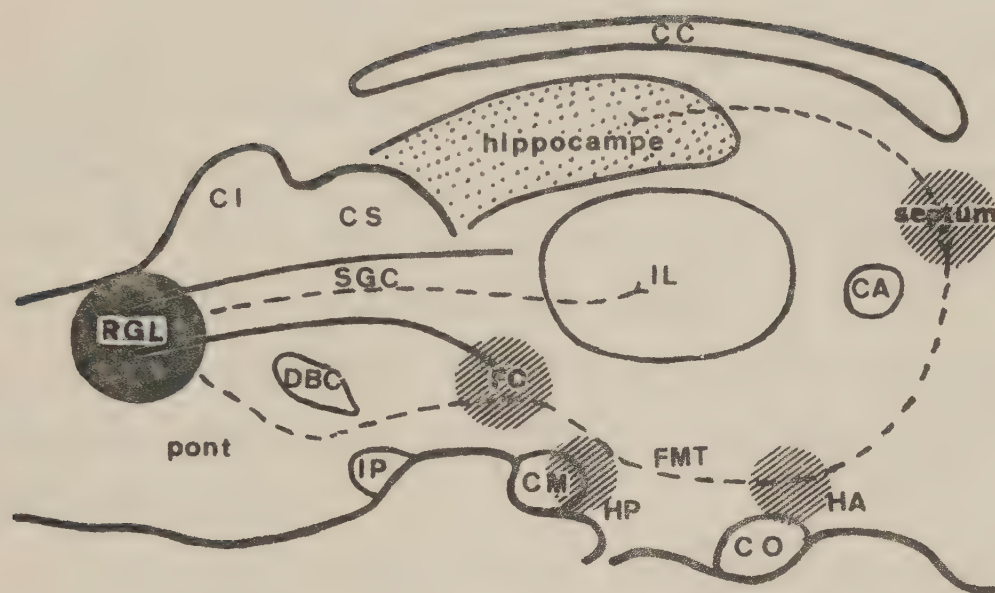


Fig. 14 REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES DESTRUCTIONS EFFECTUEES SUR LE TRAJET DES VOIES MESENCEPHALO-LIMBIQUES VENTRALES.

En hachuré : position des lésions.

En noir : région des noyaux de Gudden et du locus coeruleus (RGL).

CA = commissure antérieure ; CC = corps calleux ; CI = colliculus inférieur ; CM = corps mamillaire ; CO = chiasma optique ; CS = colliculus supérieur ; DBC = décussation du brachium conjunctivum ; FC = champs de Forel ; FMT = faisceau médian du télencéphale ; HA = hypothalamus antérieur ; HP = hypothalamus postérieur ; IL noyaux intralaminaires du thalamus ; IP = noyau interpedonculaire ; SGC = substance grise centrale.

1 - Destruction du septum :

Dans la partie ascendante du circuit mésencéphalique du système limbique de NAUTA (fig.11), le septum est placé en relais entre le pont et l'hippocampe, les liaisons septum-hippocampe se faisant par le fornix précommissural comme nous l'avons vu lors de l'étude anatomique.

Nous avons donc réalisé des destructions de l'ensemble des noyaux du septum, tant chez le Chat (fig. 15) que chez le Lapin (Fig. 16).

Ces lésions ont entraîné une légère augmentation de la durée avec parfois un abaissement du seuil des post-décharges. De plus, nous avons toujours constaté une suppression totale du rythme thêta hippocampique ; celle-ci est particulièrement évidente chez le Lapin en raison de l'importance de ce rythme chez cette espèce animale. Ce résultat confirme les données de la littérature qui met en lumière le rôle primordial du septum dans l'apparition des ondes thêta hippocampiques (SAILLER et STUMPF 1958 ; MAYER et STUMPF 1958 ; JOUVET 1962 b ; PARMEGGIANI et ZANOCCO 1963 ; LENA et PARMEGGIANI 1964).

Ce type de lésion a toujours complètement empêché l'action de la réserpine sur la durée des PDH tant chez le Chat que chez le Lapin (Tableau II, fig. 20).

Tableau II : INFLUENCE DE LA DESTRUCTION DU SEPTUM SUR LA PROLONGATION DES PDH PAR LA RESERPINE.

Temps (minutes) après réserpine:		30	60	90	
Durée moyenne; des PDH après administration de réserpine : '1 mg/kg/i.v.) exprimée en % de la durée avant réser- pine	CHAT	intact	127	152	166
		septum détruit	83	95	86
		différence	P < 0,10	P < 0,05	P < 0,01
	LAPIN	intact	180	244	270
septum détruit		107	114	112	
différence		P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05	



Fig. 15 DESTRUCTIONS AU NIVEAU DU SEPTUM DU CHAT.

Chats n° 6, 12, 13, 14.

Destructions en hachuré.

c = noyau caudé ; ca = commissure antérieure ; cc = corps calleux ;
ci = capsule interne ; fx = fornix post-commissural ; s = septum ;
vl = ventricule latéral.



Fig. 16 DESTRUCTIONS AU NIVEAU DU SEPTUM DU LAPIN.

Lapins n° L10, L11, L12, L13, L14.
Destructions en hachuré.

am = amygdale ; c = noyau caudé ; ca = commissure antérieure ; cc = corps calleux
ce = capsule externe ; ci = capsule interne ; co = chiasma optique ; cx = cortex ;
fx = fornix post-commissural ; gp = pallidum ; hl = hypothalamus latéral ; p =
putamen ; po = aire pré-optique ; s = septum ; to = tractus optique ; V = ventri-
cule latéral.

2 - Interruption des voies ponto-sentales

a - Destruction du faisceau médian du télencéphale au niveau de l'hypothalamus antérieur.

Afin d'interrompre le faisceau médian du télencéphale, nous avons pratiqué des destructions dans les plans frontaux A 12 à A 15 à la limite antéro-latérale de l'hypothalamus du Chat (fig. 17 et 17 bis).

Dans ces conditions, avant administration de réserpine, nous avons observé une diminution de l'activité thêta hippocampique, l'apparition de quelques pointes de haut voltage et une légère augmentation de l'excitabilité hippocampique.

Le traitement par la réserpine n'entraîne aucune augmentation de la durée des PDH contrairement à ce qui peut être observé chez l'animal intact (fig.20).

Remarquons que les chats porteurs de telles lésions ont régulièrement perdu la faculté de lutter contre la chaleur de sorte que nous avons dû modifier en conséquence la température de réglage du dispositif de réchauffement de l'animal afin de maintenir leur température corporelle entre 37,5 et 39,5° C.



Fig. 17 DESTRUCTIONS DU FAISCEAU MEDIAN DU TELEENCEPHALE AU NIVEAU DE L'HYPOTHALAMUS ANTERIEUR.

Chats n° 37, 40, 41.
Destructions en hachuré.

ap = aire pré-optique ; c = noyau caudé ; ca = commissure antérieure ; cc = corps calleux ; ci = capsule interne ; co = chiasma optique ; fma = faisceau médian du télencéphale ; fo = fornix pré-commissural ; fx = fornix post-commissural ; ha = hypothalamus antérieur ; mt = faisceau mammo-thalamique ; s = septum ; to = tractus optique ; vl = ventricule latéral ; 3v = troisième ventricule.



Fig. 17 bis (voir fig. 17)

Chats n° 42, 43, 44.

b - Destruction du faisceau médian du télencéphale au niveau hypothalamique postérieur.

Des lésions ont été pratiquées sur le Chat dans la partie postéro-latérale de l'hypothalamus au niveau des plans frontaux A 8 à A 11 (fig. 18).

Ces destructions qui changent peu l'excitabilité de l'hippocampe, n'ont pas modifiée de façon significative l'augmentation de la durée des PDH produite par la réserpine (fig. 20).

Chez ces animaux, le maintien d'une température corporelle normale a exigé un réchauffement plus intense en raison de l'effet hypothermisant des lésions.

c - Destructions au niveau des champs de Forel.

La constatation que nous avons faite de la suppression de l'action de la réserpine après lésion de l'hypothalamus antérieur et de son maintien après lésion de l'hypothalamus postérieur nous a conduit à penser que le contingent ventral des voies ponto-septales devait rejoindre le faisceau médian du télencéphale plus en avant, en passant au dessus de la partie lésée de l'hypothalamus postérieur. Les données de la littérature nous ont conduit à envisager leur passage au niveau des champs de Forel.



Fig. 18 DESTRUCTIONS DU FAISCEAU MEDIAN DU TELEENCEPHALE AU NIVEAU DE L'HYPOTHALAMUS POSTERIEUR.

Chats n° 49, 50, 51.
Destructions en hachuré.

cm = corps mamillaires ; fnt = faisceau médian du télencéphale ; fx = fornix post-commissural ; ha = hypothalamus antérieur ; hb = noyau habénulaire ; hp = hypothalamus postérieur ; mt = faisceau mamillo-thalamique ; sn = substantia nigra ; to = tractus optique ; 3v = troisième ventricule.

Nous avons donc pratiqué des lésions à cet endroit entre les plans frontaux A 4 et A 8 (Fig. 19).

Celles-ci ont entraîné régulièrement l'apparition de nombreux groupes de fuseaux (10-15/sec.) renaissant à intervalle de 10 secondes environ, mais elles ont peu modifié l'excitabilité spontanée de l'hippocampe.

En revanche, chez ces animaux, les effets de la réserpine sur la durée des post-décharges hippocampiques ont été nettement inhibés, celle-ci conservant sensiblement la valeur qu'elle possédait avant traitement.(fig. 20).

C - BILAN DE L'INFLUENCE DES DIFFERENTES DESTRUCTIONS SUR LA PROLONGATION DES PDH PAR LA RESERPINE.

Les résultats obtenus après les destructions ont été réunis (fig. 20) de façon à faire apparaître en regard de chaque type de lésion l'influence que celle-ci a exercé sur la durée des post-décharges hippocampiques 90 minutes après administration de réserpine, temps au bout duquel l'effet du neuroleptique se manifeste nettement chez l'animal intact.



Fig. 19 DESTRUCTIONS AU NIVEAU DES CHAMPS DE FOREL.

Chats n° 58, 59, 60, 61.

Destructions en hachuré.

a = aqueduc ; apt = aires prétectales ; avt = aire ventrale de Tsai ;
 cf = champs de Forel ; cm = corps mamillaires ; flm = faisceau longitudinal
 médian ; fr = formation réticulaire ; frm = faisceau rétroflexe de Meynert ;
 fx = fornix post-commissural ; h = hippocampe dorsal ; hb = noyau habénulaire ;
 pc = commissure postérieure ; pp = pieds des nédoncules ; r = noyau rouge ;
 sgc = substance grise centrale ; sn = substantia nigra ; 3 = noyau oculo-
 moteur ; 3n = nerf oculo-moteur ; 3v = troisième ventricule.

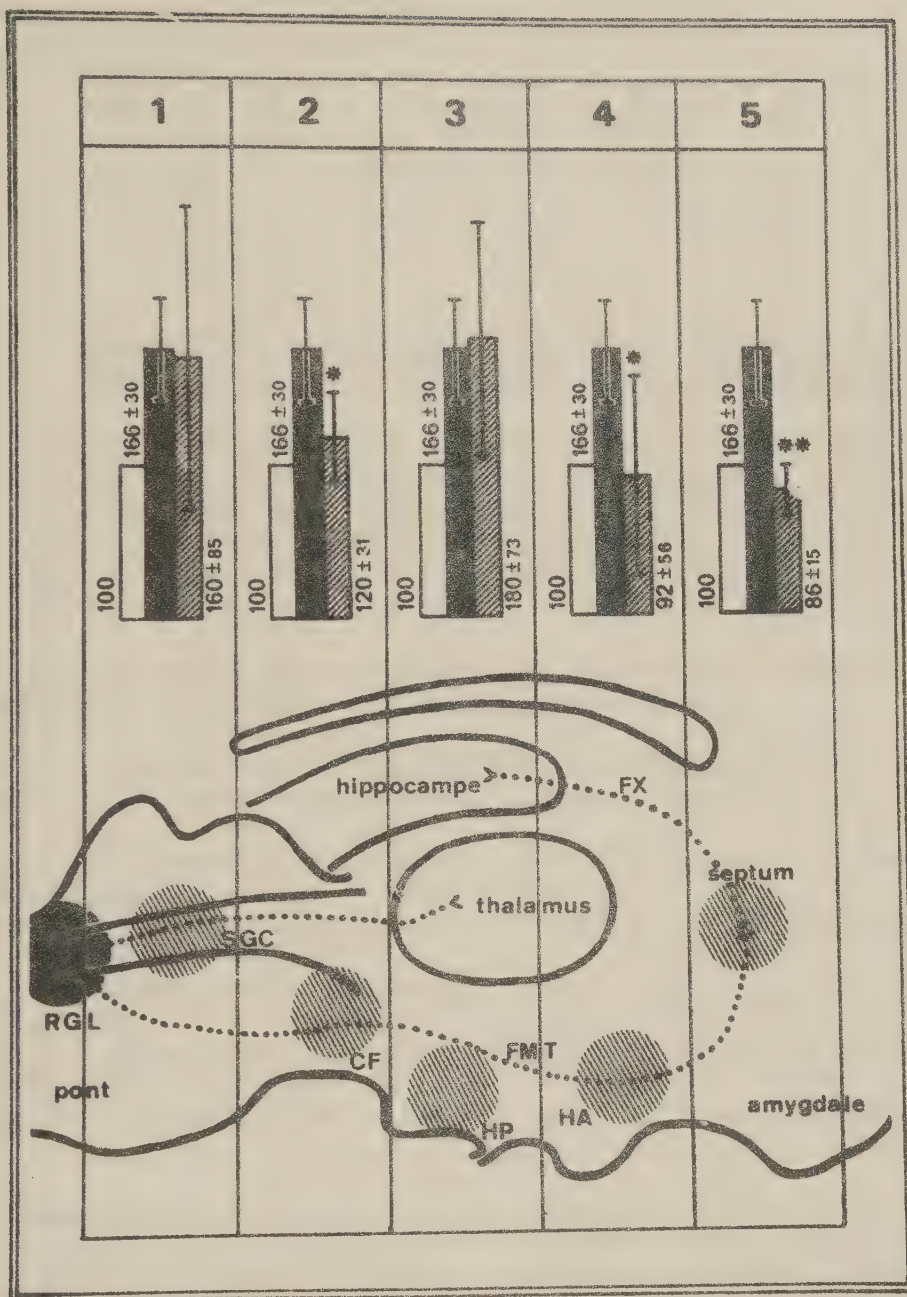


Fig. 20 INFLUENCE DE LESIONS DES VOIES PONTO-HIPPOCAMPIQUES SUR LA PROLONGATION DES POST-DECHARGES HIPPOCAMPIQUES (PDH) PAR LA RESERPINE.

Légende : voir page suivante.

Fig. 20 INFLUENCE DE LESIONS DES VOIES PONTO-HIPPOCAMPIQUES SUR LA PROLONGATION DES POST-DECHARGES HIPPOCAMPIQUES (PDH) PAR LA RESERPINE.

-  = Durée des PDH (ramenée à l'index 100) avant administration de réserpine chez le Chat intact ou porteur de destructions.
-  = Durée des PDH (limites de confiance $P = 0,05$) 90 minutes après administration de réserpine (1 mg/kg/i.v.) chez l'animal intact.
-  = Durée des PDH (limites de confiance $P = 0,05$) 90 minutes après administration de réserpine (1 mg/kg/i.v.) chez l'animal porteur de lésions.

La comparaison des résultats obtenus 90 minutes après réserpine a été effectuée par analyse de variance ($P = 0,05$; $P = 0,01$).

La position des lésions correspond aux zones hachurées ; la région des noyaux de Gudden et du locus coeruleus est figurée en noir.

Colonne 1 : Destruction des voies dorsales au niveau de la substance grise centrale (voir fig. 13).

Colonne 2 : Destruction des voies ventrales au niveau des champs de Forel (voir fig. 19).

Colonne 3 : Destructions des voies ventrales au niveau de l'hypothalamus postérieur (voir fig. 18).

Colonne 4 : Destruction des voies ventrales au niveau de l'hypothalamus antérieur (voir fig. 17).

Colonne 5 : Destruction des voies ventrales au niveau du septum du Chat (voir fig. 15).

CF = champs de Forel ; FMT = faisceau médian du télencéphale ; FX = fornix pré-commissural ; HA = hypothalamus antérieur ; HP = hypothalamus postérieur ; RGL = région des noyaux de Gudden et du locus coeruleus ; SGC = substance grise centrale.

III - DISCUSSION : Proposition d'un trajet pour les
voies ponto-hippocampiques mises en jeu par la
réserpine dans la prolongation des PDH.

Les résultats exposés ci-dessus (fig. 20) qui font ressortir :

a) le maintien de l'action de la réserpine sur les PDH après destruction

- de la substance grise centrale,
- de l'hypothalamus postérieur,

b) la suppression de cet effet après destruction

- du septum,
- de l'hypothalamus antérieur,
- des champs de Forel,

conduisent à penser que l'effet prolongateur de la réserpine résulte de la mise en jeu de voies ponto-hippocampiques ventrales qui, après avoir quitté le tegmentum pontique dorsal, gagnent les champs de Forel, rejoignent le faisceau médian du télencéphale en avant de l'hypothalamus postérieur, puis remontent en direction du septum avant d'arriver à l'hippocampe par l'intermédiaire du fornix (fig 14).

Ce trajet est en tout point comparable au contingent ventral des voies ascendantes du "circuit mésencéphalique du système limbique" décrit par NAUTA (1958, fig.11).

Compte tenu de l'augmentation de l'excitabilité hippocampique que nous avons observée après avoir pratiqué les lésions au niveau du tegmentum pontique (chapitre IV) et du trajet décrit ci-dessus, nous sommes conduit à considérer l'action facilitatrice de la réserpine comme résultant, au moins en partie, de la levée d'influences inhibitrices toniques du pont sur l'hippocampe.

Les résultats obtenus par différents auteurs à la suite d'expériences de stimulation ou de destruction de structures impliquées dans le circuit ponto-hippocampique dont nous venons de faire état plaident également en faveur d'un contrôle inhibiteur de l'activité hippocampique. C'est ainsi que la stimulation du fornix pré-commissural entraîne une chute de l'excitabilité hippocampique (EULER et Coll. 1958 ; FUJITA et NAKAMURA 1961). La stimulation du faisceau médian du télencéphale (FEKETE et Coll. 1968) et celle de l'hypothalamus postérieur ou du noyau interpedonculaire (ANDY et Coll. 1958) conduisent aux mêmes résultats. En outre l'augmentation de la durée des crises limbiques après lésion des champs de Forel (KOSHINO et ANDY 1969) est également en faveur de l'existence d'influences inhibitrices s'exerçant normalement sur l'hippocampe. D'ailleurs BRADLEY et NICHOLSON (1962) avaient déjà émis l'hypothèse d'un tel contrôle par les structures pontiques rostrales de la "limbic mid-brain area" de NAUTA.

Il faut signaler qu'il existe parallèlement des influences facilitatrices exercées par le pont sur l'hippocampe par l'intermédiaire des voies dorsales thalamiques puisque nous avons observé une diminution de l'excitabilité hippocampique à la suite de la destruction de la substance grise centrale, résultat qui corrobore les observations de ANDY et Coll. (1958) et KOSHINO et ANDY (1969) selon lesquelles la stimulation de la substance grise centrale ou du thalamus entraîne une augmentation de la durée des PDH.

L'augmentation d'excitabilité de l'hippocampe observée après interruption des voies ventrales apparaît donc comme le résultat de la levée d'un contrôle inhibiteur et du maintien des influences facilitatrices véhiculées par les voies dorsales.

Il faut noter cependant que la prolongation des post-décharges que nous avons observée après destruction des voies ventrales reste discrète et n'atteint jamais l'importance de celle qui est provoquée par la réserpine.

C'est pourquoi la levée par la réserpine du contrôle inhibiteur ponto-hippocampique, dont nous avons apporté une démonstration expérimentale au cours de ce travail, ne rend compte que d'une partie de l'effet du neuroleptique.

Une action de la réserpine sur les voies dorsales facilitatrices ou sur l'hippocampe lui-même ne paraît pas devoir être retenue étant donné que sur les animaux porteurs de

lésions des voies inhibitrices ventrales, aucune modification de durée des PDH n'a été constatée après administration de résérpine.

En ce qui concerne la nature des voies ponto-hippocampiques, nous avons déjà signalé l'existence de voies ascendantes monoaminergiques (tryptaminergiques et catécholaminergiques) ponto-rhinencéphaliques mises récemment en évidence par plusieurs auteurs (ANDEN et Coll. 1966 ; HELLER et MOORE 1968 ; LOIZOU 1969 a ; PARENT et POIRIER 1969).

Il est d'ailleurs intéressant de noter que, parmi les voies adrénergiques se dirigeant vers l'hippocampe, certaines sont originaires de la région du locus coeruleus (ANDEN et Coll. 1966 ; LOIZOU 1969 b), tandis que des voies sérotoninergiques partent des noyaux du raphé, situés pour l'essentiel en position ventro-médiane par rapport au locus coeruleus (ANDEN et Coll. 1966).

Ces fibres monoaminergiques issues du pont empruntent un trajet identique à celui dont nous avons fait état plus haut : elles passent par les champs de Forel (LOIZOU 1969 b), empruntent le faisceau médian du télencéphale (ANDEN et Coll. 1966 ; PARENT et POIRIER 1969) et gagnent le septum puis l'hippocampe (HELLER et MOORE 1968 ; Mc GEER et COLL. 1969).

Il faut remarquer par ailleurs qu'il existe également des fibres cholinergiques issues du pont qui empruntent le même chemin que les voies monoaminergiques ventrales

(LEWIS et SHUTE 1967 ; NEEDHAM et DILA 1968 ; Mc GEER et Coll. 1969) et dont une partie chemine également par les voies dorsales thalamiques (NEEDHAM et DILA 1968).

Compte tenu des effets biochimiques de la réserpine, il est tentant d'attribuer son action sur les PDH à l'inactivation des voies ponto-hippocampiques monoaminergiques ventrales exerçant un contrôle inhibiteur sur l'hippocampe.

S'il était montré d'autre part que les voies cholinergiques ventrales et dorsales exercent, à l'inverse des voies monoaminergiques, une influence facilitatrice sur le rhinencéphale, on pourrait alors expliquer que la réserpine produise un effet prolongateur sur les PDH plus important que celui qui résulte de la simple destruction des voies ventrales. En effet, alors que la destruction des voies ventrales supprime à la fois les influences inhibitrices et facilitatrices ventrales, ne laissant persister que l'effet facilitateur des voies dorsales, la réserpine, elle, n'inactive que les fibres monoaminergiques ventrales laissant persister les influences cholinergiques ventrales qui s'ajoutent à l'effet facilitateur exercé par les fibres cholinergiques dorsales (fig. 21).

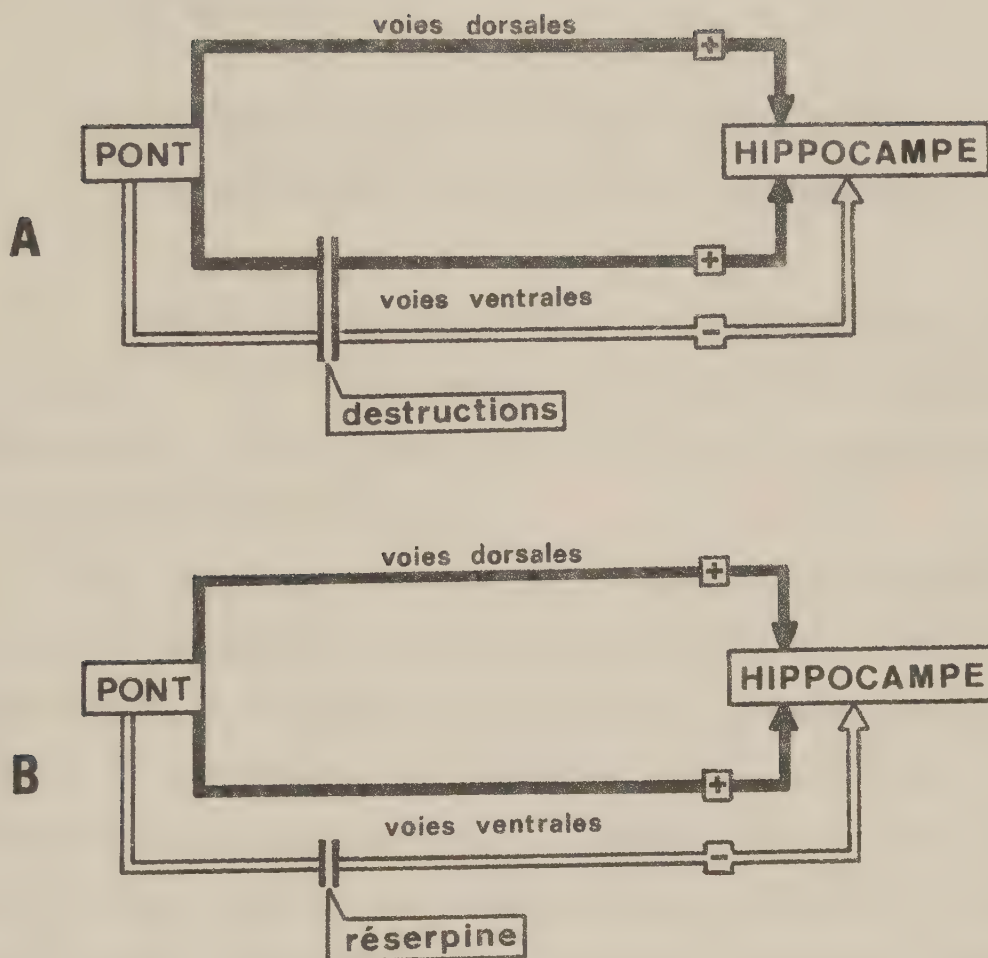


Fig. 21 SCHEMA FONCTIONNEL HYPOTHETIQUE DES RELATIONS PONTO-HIPPOCAMPIQUES.

— = voies facilitatrices cholinergiques
 === = voies inhibitrices monoaminergiques

A : La destruction des voies ventrales interrompt les deux types de voies.
 B : La réserpine n'inactive que les voies inhibitrices.

CHAPITRE VII

HYPOTHESES SUR LA NATURE DES VOIES PONTO- HIPPOCAMPIQUES MISES EN JEU PAR LA RESERPINE.

L'action psycho-dépressive de la réserpine a été rattachée, selon les auteurs, à la libération de sérotonine (PLETSCHER et Coll. 1956) ou à celle des catécholamines (CARLSSON et Coll. 1957).

On sait que l'action déplétrice de la réserpine vis-à-vis des monoamines cérébrales résulte d'une inhibition de leur stockage de sorte que les amines libérées ou celles venant d'être synthétisées sont dégradées sous l'influence des monoaminoxidases mitochondriales (IVERSEN 1967) : cette déplétion de la sérotonine ou des catécholamines, mises en évidence par des méthodes chimiques ou par histofluorescence, peut être observée dès la dose de 0,1 mg/kg (DAHLSTROM et FUXE 1964).

Puisque la réserpine agit sur les deux domaines monoaminergiques, nous avons été amené à rechercher si la prolongation des post-décharges hippocampiques était attribuable à la baisse des concentrations cérébrales de sérotonine ou à celle des catécholamines.

En ce qui concerne les catécholamines, nous avons eu recours à l'alpha-méthyl-para-tyrosine qui entraîne une chute marquée du taux cérébral des catécholamines par inhibition spécifique de la tyrosine-hydroxylase sans provoquer de modifications significatives de la concentration en sérotonine (NAGATSU et Coll. 1964 ; PORTER et Coll. 1966 ; MENON et Coll. 1967).

La déplétion de sérotonine peut être obtenue par l'emploi de la para-chloro-phénylalanine qui agit par blocage de la tryptophane-hydroxylase, enzyme assurant la transformation du tryptophane en 5-hydroxy-tryptophane (KOE et WEISSAMN 1966-1968). La baisse de concentration de sérotonine ne peut être obtenue que par administration répétée de para-chloro-phénylalanine pendant au moins deux jours, ce qui conduit à utiliser des animaux porteurs d'électrodes implantées à demeure. Or à la suite d'expériences préliminaires, nous avons pu constater que le seuil et la durée des post-décharges étaient susceptibles de varier d'un jour à l'autre de façon parfois importante, de sorte qu'il n'est pas possible de rattacher les variations éventuelles de la durée des PDH à la déplétion de sérotonine ou bien à un changement spontané de l'excitabilité rhinencéphalique. Enfin, la spécificité de l'action déplétrice de la para-chloro-phénylalanine a été mise en doute récemment car il a été constaté également une chute significative des catécholamines (MILLER et Coll. 1970).

Pour confirmer le rôle joué par les catécholamines ou la sérotonine, il est théoriquement possible de mettre en oeuvre un autre protocole expérimental, fondé sur la recherche de l'effet antirésérpine de leurs précurseurs (DOPA ou 5 HTP) qui traversent la barrière hémato-encéphalique.

L'absence de spécificité de ces précurseurs, en particulier du 5 HTP (FEGER 1969), limite néanmoins la portée d'une telle méthode.

I - METHODES

Nous avons opéré sur six lapins mâles de race Fauve de Bourgogne d'un poids moyen de 2,5 kg, en expérimentation aiguë selon la technique déjà décrite au chapitre III (A/10/a).

Les post-décharges hippocampiques ont été déclenchées par application de signaux rectangulaires (fréquence 50/sec. ; largeur 1 ms) en salves de 3 secondes, à intervalle de 15 minutes, avant et après traitement.

Nous avons utilisé l'alpha-méthyl-para-tyrosine racémique après dissolution dans une quantité minimale de soude 3 N suivie de l'addition d'acide chlorhydrique 0,1 N en quantité suffisante pour amener le pH à 9 (MENON et Coll. 1967).

L'alpha-méthyl-para-tyrosine a été administrée par voie intra-péritonéale à la dose de 100 mg/kg, 3 heures après la pose des électrodes.

La DOPA a été injectée par voie veineuse à la dose de 50 mg/kg (FEGER 1969) 2 heures après le traitement par l'inhibiteur métabolique.

II - RESULTATS

Dans les conditions où nous nous sommes placé, l'alpha-méthyl-para-tyrosine a entraîné une augmentation de l'excitabilité hippocampique tout à fait comparable à celle qui est produite par la réserpine.

Nous avons noté des variations non significatives du seuil des PDH mais une augmentation importante de leur durée. Le phénomène s'installe progressivement comme dans le cas de la réserpine (Tableau III) et un effet significatif est observé dès la première heure qui suit l'administration du produit.

Cette prolongation des post-décharges hippocampiques n'est pas accompagnée de modifications de tracé cortical décelables à l'examen visuel.

La DOPA administrée 2 heures après l'alpha-méthyl-para-tyrosine ramène à une valeur proche de la normale la durée des PDH, sans que celle-ci retrouve toutefois son niveau initial.

Tableau III :

ACTION COMPAREE DE LA RESERPINE ET DE L'ALPHA-METHYL-
PARA-TYROSINE SUR LA DUREE DES POST-DECHARGES
HIPPOCAMPIQUES (PDH) CHEZ LE LAPIN.

Temps en minutes après l'administration du produit	Augmentation (%) de la durée des PDH	
	Résérpine (1 mg/kg/i.v.)	α - méthyl-p-tyrosine (100 mg/kg/I.p.)
30	80 ***	89
60	144 ***	201 *
90	170 ***	211 **

* $P < 0,05$;

*** $P < 0,01$

III - DISCUSSION

L'inhibition sélective de la synthèse des catécholamines par l'alpha-péthyl-para-tyrosine produit une augmentation de la durée des PDH semblable à celle que l'on observe après administration de réserpine. Leur raccourcissement observé ensuite après traitement par la DOPA conduit à penser que la prolongation des crises hippocampiques est entraîné par la déplétion des catécholamines.

D'autres faits expérimentaux viennent étayer la possibilité d'un tel mécanisme.

C'est ainsi que nous avons constaté qu'un sensibilisant adrénergique, l'imipramine (5 mg/kg/i.v.), exerce un antagonisme marqué tant à l'égard de la réserpine que de l'alpha-méthyl-para-tyrosine (BOULU et Coll. 1969).

De plus, le traitement préalable par l'alpha-méthyl-DOPA qui conduit au remplacement de la noradrénaline par l'alpha-méthyl-noradrénaline, amine non déplétée par la réserpine, s'oppose à la prolongation des PDH par ce neuroleptique (De VOS et Coll. 1969).

Il est intéressant de remarquer que, comme dans le cas de la réserpine, l'augmentation de la durée des PDH par l'alpha-méthyl-para-tyrosine se manifeste prgressivement mais rapidement, alors que selon les auteurs qui ont suivi la cinétique

de décroissance du taux des catécholamines cérébrales par dosage, la concentration minimale n'est atteinte qu'au bout de 6 à 8 heures (PORTER et Coll. 1966 ; REICH et Coll. 1966 ; MENON et Coll. 1967). Le même phénomène a été signalé dans le cas de la facilitation du réflexe de clignement à la lumière par la réserpine et par l'alpha-méthyl-para-tyrosine (FEGER 1969). Il pourrait s'expliquer d'après cet auteur soit par le fait que la facilitation interviendrait dès que se produit une baisse relativement modérée des catécholamines cérébrales soit parce que la déplétion atteint rapidement un niveau suffisant au sein des structures adrénergiques impliquées dans le phénomène sans que les dosages, qui ont un caractère global, puissent l'objectiver.

DISCUSSION ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Les données anatomiques et physiologiques rapportées au début de ce travail ont mis en évidence la particulière complexité du rhinencéphale, structure qui joue un rôle prépondérant dans la régulation de la vie psycho-affective.

De multiples voies afférentes et éfférentes mettent en relation les principales structures du rhinencéphale, hippocampe, amygdale, septum, qui sont par ailleurs l'objet de liaisons réciproques avec le diencephale et le mésencéphale.

Parmi les caractéristiques communes aux différentes parties du rhinencéphale, il faut souligner leur importante réactivité électrique qui se traduit en particulier par l'obtention de post-décharges dont l'étude permet d'aborder l'analyse de l'excitabilité rhinencéphalique.

Nous nous sommes attaché à l'étude du mécanisme d'action de la réserpine sur le seuil et la durée des post-décharges produites par stimulation électrique de l'hippocampe formation qui présente le seuil épileptogène le plus bas de toutes les structures cérébrales.

Nous avons tout d'abord confirmé, sur le Lapin en expérimentation aiguë ou chronique, et sur le Chat curarisé, l'augmentation par la réserpine de la durée des post-décharges

limbiques, sans toutefois constater, comme certains auteurs, un abaissement de leur seuil de déclenchement.

Mais notre travail a eu pour objet principal la mise en lumière des structures et des voies nerveuses impliquées dans la prolongation des post-décharges hippocampiques par la réserpine.

Nous allons envisager successivement :

- l'origine extra-rhinencéphalique de la prolongation des post-décharges hippocampiques (PDH) ;
- l'étude des voies ponto-hippocampiques impliquées dans l'action de la réserpine ;
- le problème de la nature de ces voies.

1 - Origine extra-rhinencéphalique de la prolongation des post-décharges hippocampiques par la réserpine.

a) - Expériences de sections et destructions pontiques :

Nos résultats montrent que la prolongation des PDH par la réserpine est d'origine extra-rhinencéphalique car la section totale du tronc cérébral dans la partie antérieure du pont, empêche le neuroleptique d'exercer son effet.

En outre, ces structures extra-rhinencéphaliques mises en jeu par la réserpine sont situées au niveau du pont puisque la section pontique postérieure laisse persister l'action de la réserpine sur les PDH.

Enfin, grâce à des destructions localisées, nous avons pu montrer la nécessité de l'intégrité de certaines structures du pont pour que se manifeste l'effet de la réserpine sur l'hippocampe. Ces structures, situées dans la région du tegmentum pontique dorsal, correspondent essentiellement aux noyaux locus coeruleus, sub-coeruleus et parabrachialis lateralis (tegmentum dorso-latéral), et aux noyaux de Gudden et du raphé dorso-médian (tegmentum dorso-médian).

Toutefois, étant donné que ces lésions peuvent simplement interrompre des voies se dirigeant vers l'hippocampe et venues d'autres régions du pont, nous ne pouvons affirmer que les régions détruites au cours de notre expérimentation sont les seules à intervenir. Cependant la richesse en catécholamines (locus coeruleus) et sérotonine (noyau du raphé dorso-médian) du tegmentum pontique, plaident en faveur d'une action de la réserpine à ce niveau.

b - Recherche d'un rapport entre l'activité phasique d'origine pontique et la prolongation des PDH, provoquées par la réserpine

Sachant que l'activité phasique ponto-géniculo-occipitale (PGO) est à l'origine de la facilitation du réflexe de clignement à la lumière provoqué par la réserpine, nous avons recherché si un rapport semblable existait dans le cas de la prolongation des PDH.

Les résultats de notre expérimentation, effectuée sur le Chat curarisé, n'ont pas permis d'établir une telle corrélation.

2 - Etude des voies ponto-hippocampiques impliquées dans l'action de la réserpine.

La recherche des voies ponto-hippocampiques mises en jeu par la réserpine a été réalisée au moyen de lésions pratiquées au niveau des voies du "circuit mésencéphalique du système limbique" décrit par NAUTA (1958). Ce circuit comporte deux contingents de fibres ascendantes : un contingent se dirigeant vers le thalamus et cheminant dans la substance grise centrale, et un autre contingent empruntant le faisceau médian du télencéphale au niveau de l'hypothalamus, puis gagnant le septum avant d'arriver à l'hippocampe par l'intermédiaire du fornix.

L'interruption des voies dorsales au niveau de la substance grise centrale laisse persister l'effet de la réserpine sur les PDH.

Par contre, l'interruption des voies ventrales hypothalamiques à différents niveaux (champs de Forel, hypothalamus antéro-latéral, septum) supprime l'action du neuroleptique. Nous avons pu ainsi préciser le trajet des voies ponto-hippocampiques mises en jeu par la réserpine (trajet qui pré-

sente de grandes analogies avec celui des voies ascendantes ventrales du circuit du NAUTA (fig. 11 et 14) : après avoir quitté le tegmentum pontique, ces voies traversent les champs de Forel pour rejoindre le faisceau médian du télencéphale en avant de l'hypothalamus postérieur. Elles cheminent ensuite dans l'hypothalamus antéro-latéral et remontent vers le septum d'où elles gagnent l'hippocampe en empruntant le fornix.

Les lésions pratiquées au niveau des contingents dorsal et ventral du circuit de NAUTA ont provoqué, par elles-mêmes, des modifications de l'excitabilité hippocampique qui témoignent d'un double contrôle de la part du pont sur l'hippocampe :

- inhibiteur par l'intermédiaire des voies ventrales,
- facilitateur par l'intermédiaire des voies dorsales.

3 - Problème de la nature des voies ponto-hippocampiques :

L'effet facilitateur de la réserpine sur l'excitabilité hippocampique et son action déplétrice des monoamines cérébrales présentant des caractéristiques communes (cinétique et doses minimales actives), nous avons été conduit à rechercher l'existence d'une corrélation éventuelle entre la prolongation des post-décharges hippocampiques et la déplétion de sérotonine ou de catécholamines. Nous avons montré notamment que l'alpha-méthyl-para-tyrosine, inhibiteur de la biosynthèse des catécholamines, produit une augmentation de la durée des post-décharges

semblable à celle qu'on observe après réserpine. De plus, la DOPA, qui assure une reprise de la biosynthèse, ou l'imipramine qui potentialise les effets des faibles quantités d'amines non déplétées, ramènent à sa valeur initiale la durée des PDH lorsqu'on les administre à la suite de l'inhibiteur métabolique.

Nos résultats conduisent à penser que l'action prolongatrice de la réserpine sur la durée des PDH résulte, au moins partiellement, de la levée l'influences inhibitrices pontiques s'exerçant par l'intermédiaire de voies adrénergiques ponto-hypothalamo-hippocampiques.

Toutefois, notre expérimentation n'a pas permis d'écarter l'hypothèse d'une intervention conjointe de voies sérotoninergiques, qui, à l'instar des voies adrénergiques, relie le tegmentum pontique au rhinencéphale par l'intermédiaire des voies ponto-hippocampiques ventrales (ANDEN et Coll. 1966).

En outre, il a été décrit des fibres cholinergiques qui gagnent le rhinencéphale par les mêmes voies ventrales ainsi que par les voies dorsales du circuit de NAUHA (NEEDHAM et DILA 1968).

Nous proposons donc, à titre d'hypothèse, le schéma fonctionnel suivant (fig. 21) pour rendre compte de l'action de la réserpine sur l'excitabilité hippocampique : l'hippocampe est l'objet d'un double contrôle, contrôle inhibiteur par l'intermédiaire des voies monoaminergiques ventrales, et

contrôle facilitateur par l'intermédiaire des voies ventrales et dorsales (éventuellement cholinergiques) ; la réserpine agirait sur les PDH en levant les influences monoaminergiques inhibitrices et en laissant persister les influences facilitatrices cholinergiques ventrales et dorsales.

Il manque toutefois à cette hypothèse la preuve expérimentale de l'existence d'influences facilitatrice ventrales. En effet, lorsque l'on stimule ces voies ventrales, seule est observable l'effet inhibiteur (que nous attribuons aux fibres monoaminergiques), ce qui peut s'expliquer par une dominance du contingent de fibres inhibitrices sur le contingent de fibres facilitatrices au sein de ces voies ventrales.

Nous ne saurions prétendre que notre expérimentation et l'interprétation que nous en avons donné suffisent à expliquer totalement le mécanisme par lequel la réserpine intervient sur le rhinencéphale, certains points restant encore hypothétiques et appelant des recherches ultérieures.

Cependant nous pensons que l'ensemble de nos résultats permet d'apporter quelques précisions concernant la façon dont la réserpine modifie l'excitabilité du rhinencéphale, montrant en particulier l'origine pontique de son action et soulignant le rôle du tegmentum pontique dorsal et notamment du locus coeruleus, noyau dont on connaît maintenant l'importance dans le déterminisme du sommeil.

Vu et Permis d'Imprimer

Paris, le 26 juin 1970

Le Doyen,

P. MALANGEAU

BIBLIOGRAPHIE

- ADEY W.R. et TOKIZANE T. (1967) - Structure and function of the Limbic System. Progress in Brain Research, Vol. 27, Elviesier Publ.
- AIAJOUANINE T. (1961) - Les grandes activités du rhinencéphale. Vol II. : Physiologie et pathologie du rhinencéphale. Masson Ed. Paris,
- ANDEN N.E., DAHLSTROM A., FUXE K., LARSSON K., OLSON L. et UNGERSTEDT U. (1966) - Ascending monoamine Neurone of the Telencephalon and Diencephalon. Acta Physiol. Scand., 67, 313 - 326.
- ANDY O.J. et AKERT K. (1955) - Seizure pattern induced by electrical stimulation of hippocampal formation in the Cat J. Neuropath. Exp. Neurol., 14, 198 - 213.
- ANDY O.J. et KOSHINO K. (1967) - Duration and frequency patterns of the after-discharges from septum and amygdala. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 22, 167 - 173.
- ANDY O.J. et WUKAWA J. (1960) - Amygdaloid and hippocampal after-discharges propagated to the septum. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 12, 333-343.
- ANDY O.J., MAC CHINN R. et BONN O. (1957) - Seizures from septal region. Trans. A mer. Neurol. Assi, 82; 128 - 129.

- ANDY O.J., MAC CHINN R., ALLEN M.B. et SHAWVER E.F. (1958) -
Influence of mesencephalic and diencephalic stimulation
on limbic system seizures.
Neurology, 8, 939 - 952.
- ANDY O.J., WEBSTER C.L., MUKAWA J. et BONN P. (1962) - Electro-
physiological comparisons of the dorsal and ventral
hippocampus. In Physiologie de l'hippocampe.
C.N.R.S. Ed. Paris. 411 - 427.
- ANDY O.J., MUKAWA J. et MELVIN J. (1968) - Afterdischarges
propagation between amygdalae in the Cat.
J. Nerv. Ment. Dis., 147, 85 - 90.
- ARANA-INIGUEZ R., REIS J.D., NAQUET R. et MAGOUN H.W. (1955) -
Propagation of amygdaloid seizures.
Acta. Neurol. Latino-Americ., 1, 109 - 122.
- ARDUINI A., et LAIRY-BOUNES G.C. (1952) - Action de la stimula-
tion électrique de la formation réticulaire du bulbe et
des stimulations sensorielles sur les ondes strychniques
corticales chez le Chat "encéphale isolé".
Electroenceph. Clin Neurophysiol., 4, 503 - 512.
- BERGER F.M., KLETZKIN M. et MARGOLIN S. (1966) - The anti-
depressant action of certain tranquilizers and anti-
cholinergic drugs on hippocampal afterdischarges. In
Proceeding of the First International Symposium on
Anti-depressant Drugs. Ed. S. Garattini. Milan.
Excerpta medica Foundation, international congress,
ser. n° 122, 241 - 254.

- BIZZI E. et BROOKS D.C. (1963) - Functional connection between pontic reticular formation and lateral geniculate nucleus during deep sleep.
Arch. Ital. Biol., 101, 666 - 680.
- BOGDANSKI D.F., WEISSBATH H. et UNDEFRIEND S. (1958) - Pharmacological studies with serotonin precursor 5-hydroxytryptophan.
J. Pharmacol. exp. Therap., 122, 182 - 194.
- BOULU R., MILLISCHER R., ROSSIGNOL P. et VALETTE G. (1969) Antireserpine effect of imipramine at rhinencephalic level. Abstract of the Fourth International Congress on Pharmacology. Bâle. p 158.
- BRADLEY P.B. et NICHOLSON A.N. (1962) - The effect of some drugs on hippocampal arousal.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 14, 824 - 834.
- BROOKS D.C. (1967) - Localisation of the lateral geniculate nucleus monophasic waves associated with paradoxical sleep in the Cat.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 23, 123 - 133.
- CARLSSON A. (1959) - The occurrence distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system.
Pharmacol. Rev., 11, 490 - 493.
- CARLSSON A., ROSENGREN E., BERTLER A. et NILSSON J. (1957) - Effect of reserpine on metabolism of catecholamines.
In Psychotropic drugs, Garattini et Ghetti Ed.
Elsevier. Amsterdam.

- CHANG H.T. (1959) - The evoked potentials. In Handbook of Physiology. Neurophysiology, Vol. I. American physiological Society. Washington D.C., 299 - 313.
- COSTIN A., BERGMANN F. et CHAIMOVITZ M. (1967) - Influence of stimulation of the optic pathways on hippocampal after-discharges in the Rabbit.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 22, 444 - 452.
- COVIAN M.R. (1966) - Fisiología del Area septal.
Acta Physiol. Latino-Americ. (suppl. nº2), 16, 119 - 152.
- CREUTZFELDT O. (1956) - die Krampfausbreitung im Temporallappen der Katze. Die Krampfentladungen des Ammonshorns und ihre Beziehungen zum übrigen Rhinencephalon und Isocortex.
Schweiz Arch. Neurol. Psychiat., 77, 163 - 194.
- DAHLSTROM A. et FUXE K. (1964) - Evidence for the existence of monoamines containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem.
Acta Physiol. Scand., 62, suppl. 232.
- DELGADO J.M.R. et MIHAILIVIC L. (1956) - Use of intra-cerebral electrodes to evaluate drugs that act in the central nervous system.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 64, 644 - 666.

De VOS C.J., GRIJSEN H. et BONTA I.L. (1968) - Prevention by alpha-methylDOPA of the reserpine induced prolongation of hippocampal after-discharges.

Europ. J. Pharmacol., 4, 476 - 478.

DOMINO E.F. (1962) - Sites of action of some central nervous system depressants.

Ann. Rev. Pharmacol., 2, 215 - 250.

DOW R.S. et MORUZZI G. (1958) - The physiology and Pathology of the Cerebellum. University of Minesota Press.

Mineapolis.

DOW R.S., FERNANDEZ-GUARDIOLA A. et MANNI E. (1962) - The influence of the cerebellum on experimental epilepsy. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 14, 383 - 398.

EULER Von C., GREEN J.D. et RICCI G. (1958) - The role of hippocampal dendrites in evoked responses and after-discharges.

Acta Physiol. Scand., 42, 87 - 111.

FEGER J. (1969) - Thèse doctorat ès sciences. Paris.

FEGER J., BOULU R., et ROSSIGNOL P. (1968) - Corrélation entre la facilitation du réflexe rétino-palpébral et l'apparition d'une activité phasique au niveau du corps genouillé latéral.

C.R. Soc. Biol., 162, 1325 - 1328.

- FEKETE T., ENDROCZI E. et LISSAK K. (1968) - Extra-hippocampal control of hippocampal after-discharges.
Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 33, 251 - 260.
- FUJITA Y. et NAKAMURA Y. (1961) - Effect of fornical stimulation upon the CA₁ and CA₂ apical dendrites of the Rabbit's hippocampus.
Jap. J. Physiol., 11, 357 - 368.
- FUXE K., HOKFELT T. et UNGERSTEDT U. (1968) - Localization of indolealkylamine in C.N.S.
Adv. in Pharmacol., 6A, 235 - 251.
- GANGLOFF H. et MONNIER M. (1957) - Topic action of reserpine, serotonin and chlorpromazine on the unanesthetized Rabbit's brain.
Helv. Physiol. Acta, 15, 83 - 104.
- GASTAUT H. et LAMMERS H. (1961) - Les grandes activités du rhinencéphale. Vol. I Anatomie du rhinencéphale.
Masson Ed. Paris.
- GIBBS F.A. et GIBBS E.L. (1936) - The convulsive threshold of various parts of the Cat's brain.
Arch. Neurol. Psychiat. Chicago, 35, 109 - 116.
- GLOOR P. (1960) - Amygdala. In Handbook of Physiology. Neurophysiology. Vol II. American Physiological Society.
Washington D.C., 1391 - 1419.

- GLOOR P., SPERTI L. et VERA C. (1961) - An analysis of hippocampal evoked responses and seizures discharges with extracellular microelectrodes and DC recordings. In *Physiologie de l'hippocampe*. C.N.R.S. Ed. Paris. 147 - 171.
- GOODFELLOW E.F. et NIEMER T. (1961) - The spread of after-discharges from stimulation of the rhinencephalon in the Cat.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 13, 710 - 721.
- GREEN J.D. (1960) - The hippocampus. In *Handbook of Physiology. Neurophysiology*. Vol II. American Physiological Society. Washington D.C. 1373 - 1389.
- GREEN J.D. (1964) - Hippocampus.
Physiol. Rev., 44, 561 - 608.
- GREEN J.D. et ADEY W.R. (1956) - Electrophysiological studies of the hippocampal connections and excitability.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 8, 245 - 263.
- GREEN J.D. et NAQUET R. (1957) - Etude de la propagation locale et à distance des décharges épileptiques.
First int. Congr. Neurol. Sci. et Fourth int. Congr. EEG Clin. Neurophysiol. International league against Epilepsy. 225 - 249.
- HAMEL E.G. et KAEHLER W.W. (1961) - Reserpine action on the central nervous system of the Cat.
Amer. J. Physiol., 200, 40 - 53.

HELLER A. et MOORE R.Y. (1965) - Effect of central nervous system lésions on brain monoamines in the Rat.

J. Pharmacol. exp. Therap. 150, 1 - 9.

HELLER A. et MOORE R.Y. (1968) - Control of brain serotonin and Norepinephrine by specific neural systems.

Adv. in Pharmacol., 6A, 191 - 206.

HOROVITZ Z.P., FURGIUELE A.R., BRANNICK L.J., BURKEL J.C. et

CRAVER B.N. (1963) - A new chemical structure with specific depressant effects on the amygdala and on hyper-

irritability of the septal Rat.

Nature, 200, 369 - 370.

ISHIKAWA T., SADANAGA Y., KATSUTA S., ISHIYAMA J. et KOBAYASHI T.

(1966) - Hippocampal after-discharges and the mode of action of psychotropic drugs.

Progr. brain Res., 21B, 40 - 53.

IVERSEN L.L. (1967) - The uptake and storage of noradrenaline in sympathetic nerves. Cambridge Univ. Press.

IWATA K. et SNIDER R.S. (1959) - Cerebello-hippocampal influences on the electroencephalogram.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 11, 439 - 446.

JOUVET M. (1962a) - Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique.

Arch. Ital. Biol., 100, 125 - 206.

- JOUVET M. (1962b) - Sur l'existence d'un système hypnique ponto-limbique. Ses rapports dans l'activité onirique. In Physiologie de l'hippocampe. C.N.R.S. Ed. Paris.
- JOUVET M. et DELORME F. (1965) - Locus coeruleus et sommeil paradoxal.
C. R. Soc. Biol., 159, 895 - 899.
- JOUVET M., JEANNEROD M. et DELORME F. (1965) - Organisation du système responsable de l'activité phasique au cours du sommeil paradoxal.
C. R. Soc. Biol., 159, 1599 - 1604.
- KARLI P. (1968) - Système limbique et processus de motivation. J. Physiol., 60, (suppl. 1). 1 - 148.
- KILLAM E.K. et KILLAM K.F. (1956) - A comparison of the effects of Reserpine and Chlorpromazine to those of Barbiturates on central afferent system in the Cat.
J. Pharmacol. exp. therap., 116, 35 - 47.
- KILLAM E.K. et KILLAM K.F. (1957) - The influence of drugs on central afferents pathways. In Brain mechanisms and Drug Action. W.S. Fields Ed. Thomas, Springfield. 111. 71 - 98.
- KILLAM K.F., KILLAM E.K. et SCHAW T. (1957) - The effect of psychotherapeutic compounds on central afferents and limbic pathways.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 66, 784 - 805.

- KOBAYASHI B. et ISHILAWA T. (1955) - Effects of psychotropic drugs on hippocampal after-discharges in the Rabbit. Neuropsychopharmacol., 4, 320 - 325.
- KOE B.K. et WEISMAN A. (1966) - Para-chlorophenylalanine : a specific depletor of brain serotonin. J. Pharmacol. exp. Therap., 154, 499 - 516.
- KOE B.K. et WEISMAN A. (1968) - The pharmacology of para-chlorophenylalanine, a selective depletor of serotonin stores. Adv. in Pharmacol., 6P, 29 -47.
- KOSHINO K. et ANDY O.J. (1969) - Brain stem influences upon limbic and prefrontal discharges activity. Jap. J. Physiol., 19, 187 - 197.
- LAIRY-BOUNES G.C., PARMA M. et ZANCHETTI A. (1952) - Modification pendant la réaction d'arrêt de Berger de l'activité convulsive produite par l'application locale de strychnine sur le cortex cérébral du Lapin. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 4, 495 - 502.
- LENA C. et PARMEGGIANI P.L. (1964) - Hippocampal theta rhythm and activated Sleep. Helv. Physiol. Pharm. Acta, 22, 120.

- LEWIS P.R. et SHUTE C.C. (1967) - The cholinergic limbic system : projections to hippocampal formation, medial cortex, nuclei of the ascending cholinergic reticular system and subfornical organ and supra-optic crest. Brain, 90, 521 - 539.
- LIBERSON W.T. (1962) - Epileptic discharges in hippocampal activity. In Physiologie de l'hippocampe. C.N.R.S. Ed. Paris.
- LOIZOU L.A. (1969a) - Projections of the nucleus coeruleus in the albino rat. Brain Res., 15, 563 - 566.
- LOIZOU L.A. (1969b) - Rostral projections of noradrenaline containing neurones in the lower brain stem. J. Anat., 104, 593.
- LONGO V.G. et NAPOLITANO L. (1955) - Effetti della reserpina sulle reazioni EEG e motrici provocate dalla stimolazione dell'ipotalamo. Il Farmaco (Pavia) Ed. Sci., 10, 297 - 305.
- LORENTE DE NO R. (1934) - Studies of the structures of cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system. J. Physiol. Neurol., 46, 113 - 177.
- MAC GEER E.G., WADA J.A., TERAOKA A. et JUNG E. (1969) - Amine synthesis in various brain regions with caudate or septal lesions. Exper. Neurol., 24, 277 - 284.

- MAC LEAN P.D. (1960) - Psychosomatics. In Handbook of Physiology. Neurophysiology. Vol. III. American Physiological Society. Washington D.C. 1723 - 1744.
- MAC LEAN P.D., FLANIGAN S., FLYNN J.P., KIM C. et STEVENS J.R. (1956) - Hippocampal fonction : tentative correlations of conditionning, EEG, drug and radioautographic studies. Yale J. Biol. Med., 28, 380 - 395.
- MAGNUS O. et NAQUET R. (1961) - Physiologie normale et pathologique de l'amygdale. In Les grandes activités du rhinencéphale. Vol II. Physiologie et pathologie du rhinencéphale. Masson Ed. Paris. 191 - 221.
- MAYER C.H. et STUMPF C.H. (1958) - Die Physostigmin Wirkung auf die Hippocampus Tätigkeit nach Septum Läsionen. Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol., 231, 63.
- MEHLER et NAUTA W.J.H. - Atlas stéréotaxique de travail. Communication personnelle de Mr R. BOULU.
- MENON N.K., DANDYIA P.C. et BAPNA J.S. (1967) - Modifications of the effects of tranquillizers in animal treated with alpha-methyl-para-tyrosine. J. Pharmacol. exp. Therap., 156, 63 - 69.
- MERCIER J., ETZENSPERGER P., et DESSAIGNE S. (1963) - Essai de localisation et d'interprétation de l'amitryptiline au niveau du système nerveux central. J. Physiol. (Paris), 55, 581 - 609.

MILLER F.P., COX R.H., SNODGRASS W.R. et MAICKEL R.P. (1970)

Comparative effects of para-chlorophénylalanine, para-chloroamphétamine and para-chloro-N-méthylamphétamine on Rat brain norepinephrine, serotonin and 5-hydroxy-3-acetic acid.

Biochem. Pharmacol., 19, 435 - 442.

MILLISCHER R., BOULU R. et ROSSIGNOL P. (1970) - Origine pontique de la prolongation par la réserpine des post-décharges hippocampiques.

J. de Pharmacologie, 2, sous presse.

MONNIER M. et GANGLOFF M. (1961 a) - Atlas et Technique stéréotaxique pour le cerveau du Lapin éveillé. Elsevier.

MONNIER M. et GANGLOFF.M. (1961 b) - Les fonctions intégratives du rhinencéphale. In les grandes activités du rhinencéphale. Vol II.

Physiologie et Pathologie du rhinencéphale.

Masson Ed. Paris. 223 - 244.

MORIN G. (1965) - Physiologie du système nerveux central.

4e Ed. Masson. Paris.

MULLER J.C., PRYOR W.W., GIBBSON J.E. et ORGAIN E.S. (1955) -

Depression and anxiety occuring during Rauwolfia therapy.

J. Amer. Med. Ass., 159, 836.

- MUTANI R., BERGAMINI L. et DORGUZZI T. (1969) - Experimental evidence for the existence of an extra-rhinencephalic Control of the Activity of the Cobalt Rhinencephalic Epileptogenic Focus. Part 2. Effects of the Paleocerebellar stimulation.
Epilepsia, 10, 351 - 362.
- NAGATSU T., LEVITT M. et UDENFRIEND S. (1964) - Tyrosine hydroxylase : initial step in norepinephrine biosynthesis.
J. Biol. Chem., 239, 2910 - 2917.
- NAUTA W.J.H. (1958) - Hippocampal projections and related neural pathways to the mid brain in the Cat.
Brain, 81, 319 - 340.
- NEEDHAM C.W. et DILA C.J. (1968) - Synchronizing and desynchronizing systems of the old brain.
Brain Research, 11, 285 - 293.
- NIEMER W.T., POWEL E.W. et GOODFELLOW E.F. (1960) - The sub-cortex and hypothalamic after-discharges in the Cat.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 12, 345 - 358.
- PAPEZ J.W. (1937) - A proposed mechanism of emotion.
Arch. Neurol. Psychiat., 38, 725 - 743.
- PARENT A. et POIRIER L.J. (1969) - The medial forebrain bundle (MFB) and ascending monoaminergic pathways in the Cat.
Canad. J. Physiol. Pharmacol., 47, 781 - 785.

- PARMEGGIANI P.L. et ZANOCCO G. (1963) - A study of bioelectrical rhythms of cortical and sub-cortical structures during activated Sleep.
Arch. Ital. Biol., 101, 385 - 412.
- PASSOUANT P. et CADILHAC J. (1961) - Physiologie normale et pathologie de l'hippocampe. In Les grandes activités du rhinencéphale. Vol II. Physiologie et pathologie du rhinencéphale. Masson Ed. Paris. 145 - 189.
- PASSOUANT P. et CADILHAC J. (1962) - Les rythmes thêta hippocampiques au cours du sommeil. In Physiologie de l'hippocampe. C.N.R.S. Ed. Paris. 331 - 345.
- PASSOUANT P., PASSOUANT-FONTAINE Th. et CADILHAC J. (1956) - Les effets de la réserpine sur le comportement et les rythmes corticaux et rhinencéphaliques du Chat chronique. C.R. Soc. Biol., 150, 779 - 782.
- PEÑAZOLA-ROJAS J.H., BACH Y RITA G., RUBIO-CHEVANIER H.F. et HERNANDEZ-PEON R. (1961) - Effects of imipramine on hypothalamic and amygdaloid excitability.
Exper. Neurol., 4, 205 - 213.
- PETSCHE H., STUMPF C.H. et GOGOLAK G. (1962) - The significance of the Rabbit septum as relay station between the mid-brain and the hippocampus. I. The control of hippocampus arousal activity by the septum cells.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 14, 202 - 211.

- PLETSCHER A., SHORE P.A. et BRODIE B.B. (1955) - Serotonine release as a possible mechanism of reserpine action. Science, 122, 374 - 375.
- PLETSCHER A., SHORE P.A. et BRODIE B.B. (1956) - Release of brain serotonine by reserpine. J. Pharmacol. exp. Therap., 116, 46.
- PORTER C.C., TOTARO J.A., BURCIN A. et WYNOSKY E.R. (1966) - The effects of the optical isomeres of alpha-methyl-para-tyrosine upon brain and heart catecholamines in the mouse. Biochem. Pharmacol., 15, 583 - 590.
- POWEL E.W. et HOELLE D.F. (1967) - Septo-tectal projections in the Cat. Exper. Neurol., 18, 177 - 183.
- RAISSMAN G. (1966) - The connections of the septum. Brain, 89, 317 - 348.
- RAISSMAN G., COWAN W.M. et POWEL E.W. (1966) - Experimental analysis of the efferent projection of the hippocampus. Brain, 89, 83 - 108.
- RINALDI F. et HIMWICH H.E. (1955) - A comparison of effects of reserpine and some barbiturates on the electrical activity of cortical and sub-cortical structures of the brain of the Rabbit. Ann. N.Y. Acad. Sci., 61, 27 - 35.

- REICH R.H., BORYS H.K. et MOORE K.E. (1966) - Alteration in behavior and brain catecholamines levels in Rat treated with alpha-methyl-para-tyrosine.
J. Pharmacol. exp. Therap., 153, 412 -419.
- ROSE M. (1926) - Der Allocortex bei Tier und Mensch.
J. Physiol. Neurol. Leipzig, 34, 1 - 111.
- ROSE J.E. et WOOLSEY C.N. (1943) - Potential changes in the olfactory brain produced by electrical stimulation of the olfactory bulbe.
Feder. Proc., 2, 42.
- ROSENBLUETH A. et CANNON N.B. (1942) - Cortical responses to stimulation.
Amer. J. Physiol., 135, 690 - 742.
- ROUSSEL B. (1967) - Monoamines et sommeil. IV. Suppression du sommeil paradoxal et diminution de la noradrénaline cérébrale par lésions des noyaux locus coeruleus.
Thèse de médecine. Lyon.
- SAILER S. et STUMPF C.H. (1958) - Beeinflussbarkeit der Rhinencephalon Tätigkeit des Kaninchen.
Arch. Expl. Pathol. Pharmacol., 231, 63.
- SAWYER C.H., EVERETT J.W. et GREEN J.D. (1954) - The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates.
J. Comp. Neurol., 101, 801 - 824.

SCHILDKRAUT J.J. et KETY S.S. (1967) - Biogenic amines and emotion.

Science, 156, 21 - 30.

SCHMITT H. (1966) - Selective action of anti-depressant drugs on some rhinencephalic and related structures. Proceeding of the First International Symposium on Anti-depressant drugs. Excerpta Medica Foundation. S. Garattini Ed. Milan Ser. n° 122, 104 - 120.

SCHMITT H. et SCHMITT H. (1966) - Action de l'imipramine, de l'amitryptiline et de leurs dérivés monométhylés sur les post-décharges provoquées par l'excitation de certaines structures limbiques chez le Lapin.
Thérapie, 21, 675 - 684.

SHIMIZU N., MORIKAWA N. et HOKADA M. (1959) - Histochemical Studies of Monoamine Oxydase of the Brain of Rodents. Zeitschrift für Zellforschung, 49, 389 - 400.

SIGG E.B. et SCHNEIDER J.A. (1957) - Mechanisms involved in the interaction of various central stimulants and reserpine. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 9, 419 - 426.

SIMON P. (1965) - Exploration pharmacologique des anti-dépresseurs
Thérapie, 20, 1123 - 1147.

SIMON P. et LWOFF J.M. (1969) - Critères de sélections des anti-dépresseurs. In The Present Status of Psychotropic Drugs. Cerletti A. et Bové F.J. Ed. Excerpta Medica Foundation. Amsterdam.

SNIDER R.S. et NIEMER W.T. (1961) - A stereotaxic atlas of the
Cat brain. The Univ. Press. Chicago.

TAKAGI H. et BAN T. (1960) - The effect of Psychotropic drugs
on the limbic system of the Cat.
Japan. J. Pharmacol., 10, 7 - 14.

VOGT M. (1959) - Catecholamines in brain.
Pharmacol. Rev., 11, 483 - 489.

